

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE 247
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Antoine-François CASANOVA

Né le 15 Octobre 1912, à San Gavino (Corse)

**Contribution à l'étude du fonctionnement
du lobe antérieur de l'Hypophyse
et de ses rapports avec celui de la glande thyroïde**

Président : M. Marcel LABBÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Antoine-François CASANOVA

Né le 15 Octobre 1912, à San Gavino (Corse)

Contribution à l'étude du fonctionnement du lobe antérieur de l'Hypophyse et de ses rapports avec celui de la glande thyroïde

Président : M. Marcel LABBÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et ortho- pédie	N.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	BEZANÇON.
Professeurs sans chaire.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCCOQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Urologie	FEY.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Physiologie	GAYET.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-LUTAILLIS.
Médecine légale.....	PIÉDELÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale.....	SÈNEQUE.
Pathologie expérimentale.....	TROISIER.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.
Hydrologie.....	BEZANÇON Justin.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.....	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	N.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
BRAMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCO.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
GUENIOT.			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	IREY.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

à qui je dois tout.

A MES FRÈRES

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur Marcel LABBÉ

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL COCHIN
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

*Qu'il trouve ici l'expression de
nos sentiments respectueux et
reconnaissants.*

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Docteur STÉVENIN

MÉDECIN DU NOUVEL HOPITAL BEAUJON

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et dont les conseils
nous furent si précieux. Nous
le prions d'accepter ici l'hom-
mage de notre gratitude.*

A MES AMIS

Les Docteurs BONNET, LABARRÈRE, PATOU

LA MESTA

en toute cordialité.

A MES CAMARADES D'EXTERNAT

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur CUNÉO, Hôtel-Dieu, 1930-31.

M. le Professeur CARNOT, Hôtel-Dieu, 1931.

M. le Docteur Félix RAMOND, St-Antoine, 1931-32.

M. le Docteur BRECHOT, Saint-Antoine, 1932.

M. le Professeur HARVIER, Beaujon, 1932-33.

M. le Docteur GRENET, Bretonneau, 1933.

Externat

M. le Docteur GUIMBELLOT, Beaujon, 1933-34.

M. le Docteur HAMBURGER, Lariboisière, 1934-35.

M. le Docteur STÉVENIN, Nouveau Beaujon, 1935.

M. le Docteur DEVRAIGNE, Lariboisière, 1935-36.

INTRODUCTION

Le but de cette étude est d'abord d'exposer d'une façon sommaire, le mode de fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Une mise au point de cette question nous paraît nécessaire, à la suite des nombreux travaux dont la pré-hypophyse a été l'objet au cours de ces dernières années. Nous nous occuperons ensuite de la synergie fonctionnelle qui semble la lier à la glande thyroïde. Nous examinerons enfin comment se comportent les hormones pré-hypophysaires lorsque la sécrétion thyroïdienne est perturbée, et inversement de quelle manière réagit la glande thyroïde en présence d'une modification qualitative ou quantitative de la sécrétion de la pré-hypophyse.

Depuis longtemps déjà, on pensait que les glandes endocrines formaient un système complexe, mais cohérent pourtant, et dont les différents facteurs devaient être intimement unis. Dès les premiers pas de l'Endocrinologie, de nombreux auteurs ont estimé que ces glandes, loin de sécréter chacune pour leur propre compte, étaient au contraire liées fonctionnellement et que la sécrétion hormonale de telle ou telle glande

pouvait être influencée ou modifiée par telle ou telle hormone d'une autre glande. Rousselot, dans sa thèse de 1909, avait entrevu déjà que la sécrétion du lobe antérieur de la glande pituitaire possède une certaine action sur le fonctionnement de la thyroïde et que, réciproquement, cette sécrétion varie au cours des altérations de la sécrétion thyroïdienne.

Ces dernières années, l'hypophyse a été l'objet de nombreuses études remarquables. Elle est aujourd'hui la glande la plus étudiée et on reconnaît à son lobe antérieur au moins quinze sécrétions hormonales différentes. Parmi les auteurs qui ont plus spécialement étudié la question des rapports thyroïdo-hypophysaires, nous citerons en premier lieu Max Aron, de Strasbourg ; il a révélé un test que nous étudierons plus loin et qui permet d'apprécier le fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Nous nommerons ensuite : Drouet, de Nancy, Houssay, Biasotti, Rivoire, Merklen, Emile Aron, etc., etc..., mais la liste en serait vraiment trop longue. Dès 1921, Smith a démontré que l'ablation, chez les Batraciens, du lobe antérieur de l'hypophyse, détermine chez ces animaux, l'atrophie des parathyroïdes. Houssay et San-Martino reprirent ces travaux en 1933 et, expérimentant sur le chien, fixèrent des résultats plus précis ; ils étudièrent les modifications de la structure cellulaire des parathyroïdes : les éléments glandulaires deviennent plus petits, leur contour moins net. Ces lésions, en général intenses, peuvent aller jusqu'à l'atrophie totale, laissant des zones anhistes granuleuses, faiblement colo-

rées. Ordinairement, ces phénomènes s'accompagnent d'une déficience fonctionnelle très nette des parathyroïdes, les animaux sur lesquels on opère présentant fréquemment des phénomènes de tétanie parathyroéoprive.

Le lobe antérieur de l'hypophyse semble également avoir une action sur le fonctionnement de la glande surrénale, surtout sur la partie corticale de cette glande. Son ablation détermine chez le lapin, le rat, le chien, le cobaye une atrophie notable du cortex surrénal. Cette atrophie peut réaliser le type connu sous le nom de « dégénérescence aréolaire en ruche ». Au contraire, ces phénomènes atrophiques sont évités chez eux par l'implantation de pré-hypophyse. Chez l'homme lui-même, l'insuffisance hypophysaire manifeste amène souvent des signes cliniques d'insuffisance surrénale.

La sécrétion du lobe antérieur de la glande pituitaire paraît influencer aussi celle du pancréas : action faible, mais dans certains cas fort nette. Ainsi Houssay a pu démontrer que l'hypophysectomie antérieure détermine chez les animaux une atrophie indiscutable des îlots de Langerhans, partie du pancréas responsable de sa sécrétion interne. Tout récemment, Anselmino et Hoffmann ont prouvé que si l'on procède chez des rats adultes à des injections d'extraits pré-hypophysaires, on obtient une hypersécrétion interne du pancréas qui se traduit par une plus grande teneur en insuline du parenchyme glandulaire.

Quant à la synergie fonctionnelle de la pré-hypo-

physe et des ovaires, elle est devenue à l'heure actuelle une notion quasi-classique. Il est maintenant certain que cette synergie est réalisée par l'intermédiaire de deux hormones pré-hypophysaires, la gonado-stimuline A et la gonado-stimuline B que Févold et Hisaw ont obtenues par une série de fractionnements et de purifications. Ces deux hormones, que nous reverrons au cours de cette étude, président, l'une aux phénomènes de maturation folliculaire, l'autre aux phénomènes de lutéinisation.

Nous pourrions exposer les relations qui lient le lobe antérieur de l'hypophyse à d'autres glandes et passer en revue son influence sur la lactation (existence d'une « prolactin », hormone lactogène de l'hypophyse), sur la sécrétion interne du testicule, sur la médullo-surrénale, ainsi que sur le thymus. Nous nous bornerons à essayer de mettre en relief la synergie fonctionnelle de la glande thyroïde et de la pré-hypophyse.

La seule énumération des exemples cités plus haut nous permet de nous rendre compte du rôle considérable joué dans notre organisme par les hormones que secrète le lobe antérieur de l'hypophyse. Mais la question de savoir si ces hormones excitent ou freinent l'activité des autres glandes n'est pas encore résolue. Après hypophysectomie, la plupart des glandes endocrines présentent une atrophie à la fois mécanique et physiologique. Ce ralentissement ou cet hypo-fonctionnement ne paraît pas être le même pour toutes les glandes. Par exemple, après cette interven-

tion, l'ovaire et le testicule deviennent complètement inactifs, alors que la sécrétion du pancréas est à peine modifiée. Il n'en est pas moins vrai que deux notions semblent bien établies :

1° La synergie fonctionnelle des glandes de notre organisme.

2° Le rôle considérable joué dans cette organisation par la sécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse. Il semble que ce soit par l'intermédiaire de cette sécrétion que s'établissent les interrelations glandulaires.

Ceci posé, avant d'essayer d'établir d'une façon précise de quelle manière la sécrétion thyroïdienne est sous la dépendance des sécrétions anté-hypophysaires et inversement, il nous semble logique d'exposer la qualité des principales hormones anté-hypophysaires. Nous le ferons plus brièvement pour la sécrétion thyroïdienne parce qu'elle est plus connue et du domaine courant. Dans un dernier chapitre, nous examinerons les variations de la sécrétion interne de l'une des glandes au cours des altérations pathologiques de l'autre.

L'HYPOPHYSE

L'hypophyse ou glande pituitaire est un organe dont les fonctions ont été attentivement étudiées depuis quelques années. Camus et Roussy, en 1923-24, du point de vue anatomo-pathologique, et plus tôt déjà, en 1912, Harvey Cushing, du point de vue clinique, ont contribué à éclairer d'une lumière singulière la pathogénie de certains syndrômes qui ont paru longtemps mystérieux.

Nous savons aujourd'hui que cet organe minuscule, vu son importance, mérite amplement que l'on s'attache à préciser le rôle exact qu'il joue dans l'économie. Notons que nous seulement, elle paraît présider au fonctionnement de tout l'appareil endocrinien, mais qu'elle agit sur la croissance, et qu'elle conditionne le métabolisme des hydrates de carbone ainsi que celui des graisses.

Rappelons brièvement ses principaux caractères anatomiques :

Masse ovoïde, située dans la selle turcique entre les deux sinus caverneux. Elle mesure un centimètre et demi dans le sens transversal, cinq à sept millimètres

d'avant en arrière et de haut en bas. Elle est constituée par deux lobes, d'origine et de nature différentes. L'un antérieur, l'autre postérieur. Le lobe postérieur ou cérébral est un lobe nerveux, arrondi et grisâtre. Il est relié par la tige pituitaire au cerveau dont il est une dépendance.

Le lobe antérieur est plus volumineux que le précédent. C'est un lobe glandulaire qui a la forme d'un croissant embrassant dans sa concavité le lobe postérieur. Il provient d'une évagination de l'épithélium du pharynx, mais il perd au cours du développement toute connexion avec l'épithélium qui lui a donné naissance.

Ces deux lobes sont séparés par un lobe intermédiaire qui forme une gaine presque complète de tissu sécrétoire au lobe postérieur et qui le dépasse pour venir tapisser la paroi du tuber cinereum et de l'infundibulum. Ce lobe intermédiaire est anatomiquement bien individualisé chez certains animaux, mais chez l'homme, il se distingue mal des deux autres.

*
**

Le lobe antérieur de l'hypophyse secrète des substances qui se déversent directement dans le sang. Il ne possède pas de canal excréteur : « C'est la définition même de la grande à sécrétion interne ». Les nombreux auteurs qui se sont intéressés à la question font de la pré-hypophyse un véritable cerveau endocrinien. Elle agirait sur les autres glandes à sécrétion

interne par l'intermédiaire de stimulines : médullo-stimuline pour la médullo-surrénale, cortico-stimuline pour la cortico-surrénale, pancréato-stimuline pour le pancréas, etc., etc...

Nous ne nous occuperons, dans ce modeste travail que des hormones pré-hypophysaires dont l'existence ne semble plus contestable aujourd'hui. Elles sont au nombre de quatre :

La thyro-stimuline,
Les deux gonado-stimulines,
L'hormone de croissance.

LES HORMONES PRÉ-HYPOPHYSAIRES

I. — *La thyro-stimuline.*

Elle est un des éléments les plus actifs de la sécrétion du lobe antérieur de la glande pituitaire et semble bien consister en un principe excitant l'activité endocrine de la glande thyroïde. De nombreuses tentatives ont été faites pour tenter de l'isoler. Les premiers, Crew et Wiesner ont obtenu un extrait relativement pur en traitant par l'acide acétique dilué à chaud, la poudre d'hypophyse. Mais les extraits les plus purs et les plus actifs ont été obtenus par Loëse et Collip.

1° Collip, pour obtenir de la thyro-stimuline à une très forte concentration, traite la poudre desséchée de lobe antérieur d'hypophyse par de la soude (10 volu-

mes à un pour cent). On déprotéinise ce filtrat par de l'acide acétique jusqu'à ce que l'on obtienne un pH de 6,5. On fait précipiter l'hormone de lactation au point iso-électrique (1). L'hormone de croissance est précipitée par addition de phosphate tricalcique. La préparation est terminée par des précipitations salines et des fractionnements par l'alcool et l'acétone. Cette technique permet d'obtenir un extrait fortement thyroïdope, contenant une unité-cobaye par tiers de milligramme, ne renfermant pratiquement aucune trace des autres hormones pré-hypophysaires.

(Une unité-cobaye de thyro-stimuline est la quantité minima de cette hormone nécessaire pour déterminer une modification histologique de la thyroïde d'un jeune cobaye dont le poids est inférieur à deux cents grammes.)

2° Loëse emploie un autre procédé. Il dissout la poudre d'hypophyse par des solvants amino-acides (diethyl-amine, hydroxyde d'ammonium). Ces solvants épuisent l'action thyro-stimulante de l'hypophyse. On agite pendant longtemps la poudre dans un de ces solvants. Puis on filtre, on ajoute de l'acide trichloracétique à vingt pour cent. On débarrasse par centrifugation, la solution de toute trace de solides et on dissout la thyro-stimuline par addition d'acétone. Après dessiccation, on obtient ainsi de la thyro-stimuline presque pure.

(1) RIVOIRE. — *Les acquisitions nouvelles en Endocrinologie.*

Propriétés. — C'est vraisemblablement une hormone à poids moléculaire très élevé, car elle n'est pas ultra-filtrable. Il doit probablement s'agir d'un polypeptide complexe. Elle est très sensible à la chaleur, un peu moins tout de même que les autres hormones de la pré-hypophyse. Elle est détruite par une ébullition très courte. Elle résiste mieux que les autres hormones aux acides et aux bases faibles. Les ferments l'altèrent rapidement. Aussi, comme presque toutes les hormones hypophysaires, elle est sans action, quand on l'administre par voie digestive (1).

La thyro-stimuline est l'hormone pré-hypophysaire qui nous intéressera le plus particulièrement au cours de ce travail. Depuis les beaux travaux de Max Aron, de Strasbourg, nous possédons un moyen de dosage de cette hormone qui est suffisamment précis pour les besoins de la clinique courante. Nous exposerons plus loin la technique de cette méthode de dosage, à laquelle on a donné le nom de réaction d'Aron.

•
*
**

L'hormone de croissance.

C'est une hormone moins connue et moins bien étudiée que la thyro-stimuline parce que l'on ne possède pas une technique précise pour la doser. Il est, de plus, extrêmement difficile de la préparer. Pour pouvoir expérimenter en toute sécurité, il est indispen-

(1) RIVOIRE. — *Les acquisitions nouvelles en Endocrinologie.*

sable que le produit obtenu soit indemne de toute trace, si minime soit-elle, de thyro-stimuline. La présence de thyro-stimuline dans une préparation d'hormone de croissance, fausserait totalement les résultats que l'on peut trouver. Car la thyro-stimuline, déclenchant une hyperactivité endocrine de la glande thyroïde, agirait immanquablement sur la croissance. Et si l'on ne dispose pas d'une solution renfermant de l'hormone de croissance à l'état pur, on sera obligé de l'expérimenter sur des animaux à la fois thyroïdectomisés et hypophysectomisés, ce qui naturellement complique encore des recherches assez délicates par elle-mêmes. Thomson et Collip sont cependant parvenus à obtenir de l'hormone de croissance à l'état pur. Ils procèdent de la façon suivante :

Un extrait alcalin de poudre de lobe antérieur de la glande pituitaire est débarrassé de ses protéines par l'acide acétique. On ajoute du sulfate d'ammonium qui précipite l'hormone de croissance — le précipité est dissous dans l'ammoniaque. — On concentre à — 20 degrés. L'hormone de croissance se sépare pour un pH aux environs de 7,5. Elle n'a encore pu être obtenue sous forme cristallisée.

Comme la plupart des hormones pré-hypophysaires, elle résiste mal à la chaleur. Elle est détruite à soixante-dix degrés, ainsi que par les bases, les acides, les ferments. Cette dernière propriété la rend inutilisable par ingestion. Sa conservation est pratiquement impossible, car elle s'altère rapidement. On comprendra aisément qu'étant données les difficultés que l'on

rencontre pour sa préparation et pour sa conservation, nous ne soyons pas très bien fixés sur son rôle physiologique exact. Il est néanmoins un fait expérimental sur lequel il semble que l'on peut s'appuyer et duquel on peut tirer des conclusions intéressantes : si l'on injecte à des animaux de laboratoire jeunes, en pleine évolution, des préparations contenant de l'hormone de croissance à l'état pur, on détermine chez eux une très forte augmentation du volume du thymus. Aussi, estime-t-on généralement aujourd'hui que l'hormone de croissance possède surtout une action somatotrope. D'autre part, un fait clinique important doit être signalé : l'hormone de croissance, malgré sa rareté et les difficultés que l'on a pour s'en procurer, a été introduite en thérapeutique par des auteurs américains. Ces derniers l'ont utilisée dans le traitement de l'infantilisme hypophysaire pur, et ils auraient, paraît-il, obtenu des résultats remarquables. Ils pensent — forts de ces résultats — que les injections d'hormone de croissance constituent le traitement le plus rationnel et le plus actif de l'infantilisme hypophysaire pur, et un adjuvant précieux dans la thérapeutique des infantilismes de toute nature.

Quoi qu'il en soit, retenons que l'hormone de croissance sécrétée par le lobe antérieur de la glande pituitaire est encore peu connue, mais qu'elle paraît douée de propriétés thérapeutiques intéressantes.

Les gonado-stimulines.

Ce sont deux hormones, secrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse, dont la découverte a permis d'expliquer bien des syndrômes qui demeuraient mystérieux. Le rôle que les sécrétions de la pré-hypophyse jouent au cours du fonctionnement ovarien était depuis longtemps soupçonné. Il a été révélé pour la première fois en 1921 par Evans et Long. L'étude de la question a été reprise en 1927, en Allemagne par Ascheim et Zondek, en Amérique par Allen et Smith, et depuis par de très nombreux auteurs. C'est à Fevold et Hisaw que revient le mérite d'avoir établi de façon formelle la dualité de l'hormone hypophysaire qui agit sur le fonctionnement ovarien. A l'heure actuelle, nul ne peut plus contester la participation de la sécrétion pré-hypophysaire au phénomène de la menstruation. L'opinion généralement admise est la suivante :

Le lobe antérieur de l'hypophyse, par l'intermédiaire de ses gonado-stimulines commanderait, réglerait et déclencherait le cycle ovarien. Quand ce cycle est troublé, il faudrait, la plupart du temps, incriminer une perturbation dans la sécrétion des gonado-stimulines, perturbation qui peut être primitive et locale, mais qui plus souvent est la résultante sur le fonctionnement de la pré-hypophyse du mauvais fonctionnement d'une autre glande à sécrétion interne. De nombreux arguments viennent renforcer cette opinion, et puisque la synergie fonctionnelle de

l'hypophyse et de la thyroïde nous intéresse spécialement, la constatation suivante nous paraît utile :

Combien de fois, le premier signe fonctionnel d'une maladie de Basedow au début, celui qui le premier attire l'attention, n'est-il pas la dysménorrhée ? Il est séduisant de penser que cette dysménorrhée a une étiologie hypophysaire, si l'on admet que l'hyperthyroïdie ou la dysthyroïdie des basedowiens retentit sur le fonctionnement de la pré-hypophyse...

Donc, le lobe antérieur de l'hypophyse secrète deux hormones gonadotropes auxquelles on a donné le nom de gonado-stimuline A et de gonado-stimuline B. Ces gonado-stimulines possèdent des propriétés physiques et chimiques à peu près analogues, mais leur rôle fonctionnel est totalement différent.

Comme la thyro-stimuline et l'hormone de croissance, ce sont probablement des polypeptides à poids moléculaire très élevé. On les prépare en utilisant leur propriété d'être précipitées par l'acide phosphotungstique. Elles sont rapidement détruites par la chaleur, les acides, les bases faibles, et elles aussi sont inutilisables par voie buccale parce qu'annihilées par les ferments gastro-intestinaux.

La gonado-stimuline A.

Elle a été obtenue à l'état presque pur par Févold et Hisaw. Evans et Long, lors de leurs recherches en 1921 ont montré que l'injection d'extraits pré-hypophysaires à des rates détermine chez ces animaux une

hypertrophie des ovaires notable ainsi que la formation de nombreux corps jaunes. Puis Ascheim et Zondek, Smith et Engel constatèrent que l'implantation chez de jeunes souris de fragments d'antéhypophyse fraîche provoque l'apparition d'une maturité sexuelle précoce. Mais ce n'est que plus tard, lorsque Févold et Hisaw réussirent à séparer les deux hormones gonadotropes que l'on put se rendre compte de leurs actions particulières. La propriété essentielle de la gonado-stimuline A consiste à provoquer et à accélérer la maturation du follicule de Graaf. Si, après des injections de cette hormone, on sacrifie l'animal qui a servi de sujet réactif, on constate de profondes modifications dans la structure des ovaires : de très nombreux follicules ont muri. Ils ont été le siège d'une vascularisation intense. Par endroits, ils sont recouverts de taches ecchymotiques. De nombreux ovules ont été mis en liberté. Mais, une particularité très importante doit attirer notre attention. Si, par un excès de scrupule, on réalise ces expériences avec une solution de gonado-stimuline dont la purification a été poussé à l'extrême, on n'aboutit pas aux résultats énoncés plus haut. Tout au plus peut-on remarquer une faible hypertrophie des ovaires qui sont peu congestionnés, une légère modification de leur structure et une action vraiment minime sur la maturation des follicules de Graaf. Mais si, à la solution utilisée, on ajoute des quantités même infimes de gonado-stimuline B, on obtient aussitôt les modifications histologiques et cliniques considérables que l'on était en

droit d'espérer théoriquement : l'ovaire tout entier est devenu un agglomérat de kystes folliculaires. Son poids peut avoir quadruplé, quintuplé, sextuplé même. Il semble donc logique d'admettre que la gonado-stimuline A, est à l'état pur presque inefficace et qu'elle a besoin de la présence de gonado-stimuline B même sous la forme de doses infinitésimales, pour remplir pleinement sa fonction gonadotrope. Serait-il en l'occurrence imprudent de comparer le rôle de la gonado-stimuline B à celui d'un catalyseur ?

Il ne nous paraît pas inutile, avant d'en terminer avec les propriétés physiologiques de la gonado-stimuline A, de marquer la différence essentielle qui distingue son action de celle de la folliculine. Nous savons que la folliculine, injectée à doses répétées à une souris provoque la prolifération utérine (myomètre et endomètre) et fait apparaître l'œstrus. Or, l'implantation chez une souris de fragments de préhypophyse fraîche fait également apparaître l'œstrus. Mais la folliculine provoque l'œstrus même chez l'animal qui a subi l'ablation des ovaires, alors que les injections de gonado-stimuline A ne réussissent à provoquer aucune prolifération utérine chez les animaux ovariectomisés. La gonado-stimuline A ne peut agir qu'en présence d'un substratum anatomique qui est le tissu ovarien lui-même, et d'un substratum physiologique qui est représenté par la sécrétion interne de l'ovaire.

Nous connaissons donc déjà les principales propriétés de la gonado-stimuline A, hormone de maturation folliculaire. Nous pourrions certainement mieux les

étudier lorsque nous posséderons un moyen pratique de la doser. Car le dosage biologique de cette hormone est extrêmement délicat et sa technique n'est pas encore tout à fait au point. L'animal récepteur est la lapine : on les injecte des doses déterminées d'urine ou de sérum. On sacrifie ensuite l'animal et on essaye d'apprécier la maturation folliculaire qui en est résultée. Cette méthode nous fournit des renseignements trop imprécis et trop inconstants. Nous ne pouvons pas, d'après eux, nous faire une idée exacte de la quantité d'hormone gonadotrope circulant dans les humeurs.

*
**

La gonado-stimuline B elle, est également secrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse. On lui a donné le nom d'hormone de lutéinisation. Elle est presque sans action sur la maturation des follicules, mais elle favorise et accélère la formation des corps jaunes.

Lorsque l'on étudie l'action de la gonado-stimuline B, on a l'impression que cette hormone ne laisse pas au follicule le temps d'effectuer sa maturation et qu'elle lui fait en quelque sorte brûler les étapes en lui faisant atteindre plus rapidement le stade de corps jaune. Parfois, en effet, les injections de gonado-stimuline B n'aboutissent pas au corps jaune lui-même, mais provoquent un phénomène auquel on a donné le nom « d'avortement lutéique des follicules ». Ordinairement, les cellules de la thèque se mettent à proliférer, et emprisonnant l'ovule à l'intérieur du tissu

lutéique, elles l'empêchent d'évoluer de façon normale.

Nous ferons, pour cette hormone lutéinisante, les remarques que nous avons faites pour l'hormone de maturation folliculaire. Dans une solution où elle se trouve à l'état absolument pur, elle est à peu près inactive. Elle agit avec toute l'ampleur désirable si on lui associe des quantités minimales de gonado-stimuline A. Comme la gonado-stimuline A, elle est sans action sur les animaux imputères ou castrés. Elle est, elle aussi, de nature complexe, d'un poids moléculaire très élevé. Elle aussi est peu résistante à la chaleur, aux acides, aux bases, ainsi qu'aux ferments gastro-intestinaux. Elle est donc inactive quand on l'administre par ingestion.



Voilà, exposées sommairement, les propriétés des principales hormones pré-hypophysaires. Nous avons voulu volontairement nous en tenir à l'étude des hormones dont l'existence est actuellement démontrée de façon incontestable, puisque toutes les quatre ont été isolées à l'état pur.

LES TESTS QUI NOUS PERMETTENT D'APPRÉCIER LE FONCTIONNEMENT DU LOBE ANTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE

Il est aisé de comprendre que nous avons intérêt, au cours des affections d'ordre endocrinien, à connaître le mode de fonctionnement du lobe antérieur de la glande pituitaire. Trois tests nous permettent de juger de son hyperactivité. Ce sont :

- 1° La réaction d'Aron,
- 2° La réaction des mélanophores,
- 3° L'examen du champ visuel.

I. — LA RÉACTION D'ARON

M. Max Aron, de la Faculté de Médecine de Strasbourg, s'est attaché à trouver un test qui nous permette d'apprécier et de doser d'une façon précise la quantité de thyro-stimuline existant dans les humeurs. Le dosage s'effectue soit dans le sang, soit dans les urines. Cette méthode, à laquelle on a donné à juste titre le nom de « réaction d'Aron » est d'un principe fort

simple. Elle consiste à injecter à des animaux de laboratoire, certaines quantités de sang ou d'urine prélevées chez un sujet dont on veut mesurer le fonctionnement pré-hypophysaire. L'animal est sacrifié, le jour qui suit la dernière injection. Sa glande thyroïde est prélevée. Et l'examen histologique de cette glande nous fournira les indications suivantes :

Où nous constatons des signes d'hyperactivité fonctionnelle : nous pouvons en déduire que le taux de thyro-stimuline des humeurs est supérieur à la normale, donc que le lobe antérieur de l'hypophyse est en état d'hyperfonctionnement ;

Où l'aspect de la thyroïde examinée est en tout point normal, et analogue à celui d'animaux témoins non injectés : le taux de thyro-stimuline des humeurs est normal ou inférieur à la normale. Le lobe antérieur de l'hypophyse déverse donc dans la circulation une quantité d'hormone normale ou inférieure à la normale.

En principe, l'animal de choix est le cobaye. Une première précaution s'impose. Il faut n'utiliser que des cobayes jeunes, en pleine évolution, dont le poids moyen oscille entre cent cinquante et deux cents grammes. Ils doivent avoir cessé de têter et être âgés de trois à quatre semaines. Ces animaux, s'ils remplissent les conditions précitées, ont une glande thyroïde qui offre des signes d'une activité excrétrice minime ou nulle. La glande est formée de vésicules à épithélium étroit, à colloïde dense, fortement colorable et dépourvue de vacuoles. D'autre part, la glande thy-

roïde de ces animaux se montre d'une sensibilité extrême à de faibles doses de thyro-stimuline : cela a été vérifié de façon formelle. Max Aron, expérimentant sur des cobayes qui répondaient aux conditions d'âge et de poids nécessaires pour obtenir des réactions correctes, leur a injecté des doses mille fois supérieures d'extraits rénaux musculaires, testiculaires, etc. Les thyroïdes des cobayes utilisés n'ont présenté que des réactions nulles ou insignifiantes, différentes en tous points de celles que l'on obtient avec des doses minimales de thyro-stimuline.

Il faut également tenir compte, pour le choix des cobayes, de la question du climat sous lequel ils sont élevés et de celle de leur alimentation. Des auteurs brésiliens qui ont pratiqué de nombreuses réactions d'Aron ont constaté qu'en Amérique du Sud, les cobayes âgés de trois à quatre semaines et dont le poids varie entre cent cinquante et deux cents grammes, présentent parfois, au niveau de leur glande thyroïde, des signes d'activité fonctionnelle déjà accusés. Il est facile de comprendre que si l'on utilise de tels animaux, on peut arriver à des résultats complètement erronés.

Enfin la question de l'examen histologique des coupes de glandes thyroïde est d'une importance primordiale. Affirmer qu'une réaction d'Aron est positive, fortement positive ou nulle, est une question d'interprétation personnelle. Il va de soi que l'expérimentateur devra acquérir une connaissance approfondie de l'histologie de la thyroïde normale et pathologique.

Une fois cette connaissance acquise, il pourra rapidement déceler des signes d'hyperactivité thyroïdienne, signes qui sont parfois tellement discrets qu'ils peuvent échapper à l'observateur le plus averti.

Ceci posé, voici quelle est la technique de la réaction :

A un cobaye répondant aux conditions précitées, on injecte, trois jours de suite, chaque jour, cinq centimètres cubes de sérum sanguin, ou bien d'urines fraîchement émises ou conservées à la glacière après addition de quelques cristaux de thymol. L'animal est sacrifié le quatrième jour. Ses thyroïdes sont débarrassées de leur enveloppe conjonctive. On pratique des coupes de toutes les parties de la glande. On les colore, le plus souvent par l'hématalun-erythrosine, et on les examine au microscope.

Résultats.

A la suite de l'injection d'une humeur renfermant de la thyreo-stimuline à un taux très élevé, la thyroïde du cobaye présente ce que Max Aron appelle la *réaction forte* (1).

L'épithélium qui borde les vésicules subit une hypertrophie considérable. Alors que chez un animal jeune les cellules de cet épithélium sont aplaties, elles augmentent leur taille dans des proportions notables et parfois doublent leur hauteur. Leur protoplasme se remplit de fines granulations. En plusieurs endroits

(1) M. ARON. — *R. F. d'Endocrinologie*.

de la bordure cellulaire des vésicules, on remarque des images de mitose. Tous ces signes traduisent une augmentation de l'activité des cellules bordantes. La substance colloïde participe elle aussi à ce bouleversement général. Chez de jeunes cobayes, elle prend d'habitude, fortement les colorants acides. Chez les animaux sacrifiés, après injection d'urine ou de sérum renfermant de la thyro-stimuline en excès, on remarque que la colloïde se teinte avec beaucoup moins d'intensité. Enfin, signe primordial, des vacuoles apparaissent à la partie périphérique des vésicules. La première survient au contact de la bordure cellulaire. Puis, sur des vésicules voisines, on en compte deux, puis trois, etc., etc... A l'intérieur d'autres vésicules, ces vacuoles ont grandi, elles ont conflué, occupé progressivement toute la surface limitée par la bordure cellulaire. L'apparition de ces vacuoles indique que la thyroïde est entrée dans une phase d'hyperactivité et les vacuoles remplacent la substance colloïde, au fur et à mesure que celle-ci est excrétée. Si l'on a, dans le champ du microscope, plusieurs vésicules à des stades différents d'excrétion, on peut suivre en passant de l'une à l'autre les multiples phases du phénomène qui traduit sans aucun doute une hyperactivité fonctionnelle de la glande thyroïde.

Puisque les vésicules se vident de leur contenu, il est logique de penser qu'elles vont changer de forme. Cela se produit effectivement pour certaines vésicules et non pour d'autres. Remplies de substance colloïde, elles sont arrondies. Vidées de leur produit de sécré-

tion, elles s'aplatissent. Deux bords opposés se rapprochent. La lumière de la vésicule diminue. La vésicule semble s'étirer, s'allonger. La cavité vésiculaire est devenue presque inexistante. Ailleurs, au contraire, la structure des vésicules ne se modifie pas, bien que des vacuoles aient remplacé en totalité la substance colloïde.

Le tissu conjonctif péri et intervésiculaire subit également des modifications. La vascularisation augmente. Les espaces qui séparent les vésicules sont élargis à la suite de la production à ce niveau d'un œdème qui semble être la conséquence de cette vascularisation plus intense.

Nous terminerons l'étude de la réaction d'Aron par les considérations suivantes :

1° Les modifications histologiques de la thyroïde excitée par la thyro-stimuline ne sont pas les mêmes en divers points d'une coupe. Certaines vésicules semblent répondre plus rapidement que d'autres à l'excitation.

2° L'action de la thyro-stimuline se fait sentir aussi chez des cobayes adultes. Mais la thyroïde de ces animaux présentant déjà des signes d'activité excrétrice intense, il serait difficile de faire la part qui reviendrait à la thyro-stimuline.

3° Il semble inutile d'ajouter qu'une seule injection de thyro-stimuline provoque les modifications importantes que nous avons décrites, mais que si les in-

jections ne sont pas continuées, ces modifications sont passagères et en trente-six à quarante-huit heures, « la restitutio ad integrum » est réalisée.

*
**

LA RÉACTION DES MÉLANOPHORES

Smith et Allen, en 1916, puis Houssay et Hungor, en 1924, ont constaté, au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse, et plus encore au niveau de son lobe intermédiaire, la présence d'un principe possédant des propriétés bien curieuses. Ce principe a la faculté de provoquer l'expansion des cellules pigmentaires mélaniques de la peau des Batraciens. L'injection d'un extrait de lobe antérieur ou de lobe intermédiaire d'hypophyse dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille entraîne le noircissement de la peau de l'animal. C'est ce que Drouet appelle « la réaction de mise en évidence du principe mélanophoro-dilatateur de l'hypophyse antérieure ». Voyons ce qu'il en dit (1) :

« Cette réaction est extrêmement sensible puisqu'en diluant le contenu d'une ampoule d'extrait hypophysaire dosé au quart de lobe ou 40 unités, de telle sorte que l'on obtienne une dilution dont un centimètre cube contienne un dix millième d'unité ou un quatre cent millième de quart de lobe, un noircissement in-

(1) DROUET. — *R. F. d'Endocrinologie*.

tense et durant 5 à 6 heures, peut être encore obtenu. C'est cette réaction que M. R. Collin et moi avons utilisé comme preuve de l'existence dans l'urine de mælades, de principe hypophysaire... »

La technique de la réaction est fort simple. On injecte au niveau du sac lymphatique dorsal d'une grenouille deux à trois centimètres cubes d'urine appartenant à un sujet chez lequel on soupçonne une hyperactivité du lobe antérieur de la glande pituitaire. On choisira de préférence des Batraciens de teinte très claire, afin que le noircissement se remarque plus facilement. On pourra également, si l'on veut s'entourer de toutes les précautions, les placer sur un fond blanc, au moment de l'examen.

La réaction est dite positive lorsque la grenouille noircit une heure ou deux après l'injection. Parfois la peau du Batracien n'est pas noire, mais seulement très foncée. On se base sur l'intensité de la teinte observée pour dire que la réaction est plus ou moins positive. Cette teinte persiste ordinairement pendant deux ou trois heures.

Les auteurs qui ont préconisé la pratique de cette réaction lui ont attribué une importance considérable. Ils estimaient, en effet, que la réaction des mélanophores est presque constamment négative chez les sujets normaux, et que par conséquent, la constatation chez un individu d'une réaction positive permet d'affirmer un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. On leur a d'abord fait l'objection suivante : La substance mélanophoro-dilatatrice se

trouve dans la « pars intermedia » de la glande pituitaire. La faible quantité que l'on rencontre dans le lobe antérieur y arrive par diffusion.

MM. Collin et Drouet ont réfuté cette objection par l'expérience suivante :

Chez le bœuf, les trois lobes hypophysaires sont bien individualisés. On peut très facilement atteindre le lobe antérieur sans toucher aux deux autres. Des réactions pratiquées avec des fragments prélevés au niveau de l'extrême pointe du lobe antérieur, se sont montrées constamment positives.

Néanmoins, il paraît bien que l'on ne peut attribuer à la réaction des mélanophores toute la valeur qu'on lui donnait primitivement. On aurait en effet obtenu des réactions des mélanophores positives avec les urines de malades ne présentant manifestement aucune modification de la sécrétion pré-hypophysaire.



LE RÉTRÉCISSEMENT DU CHAMP VISUEL

C'est le troisième test qui nous permettrait de constater une hypersécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse. On admet généralement que si l'hypophyse est hyperplasiée fonctionnellement, elle l'est aussi physiquement. En comprimant légèrement le chiasma des nerfs optiques, elle provoque un rétrécissement bitemporal du champ visuel.

Il ne faut pas penser qu'il s'agit là d'une compression par tumeur, au sens anatomique du mot. Il s'agit uniquement « d'un gonflement de la glande qui s'associe à des signes d'hyperactivité fonctionnelle ». Nous devons convenir que ce moyen d'investigation n'est pas extrêmement précis. Il peut très bien arriver que la glande pituitaire secrète en excès sans que pour cela son volume en soit modifié. Et même si l'on admet que toute hyperplasie fonctionnelle de l'hypophyse s'accompagne d'un gonflement de la glande, ce gonflement est-il toujours suffisamment marqué pour réaliser la compression du chiasma ? Néanmoins, comme les tests qui nous permettent d'apprécier l'activité endocrine de l'hypophyse ne sont pas nombreux, nous estimons qu'il est utile de toujours examiner le champ visuel des sujets qui présentent un syndrome de nature hypophysaire.

LA SÉCRÉTION THYROIDIENNE NORMALE ET SES MODIFICATIONS

Nous n'aurons point la prétention d'apporter des éléments nouveaux à un sujet qui a été magistralement traité à différentes reprises. Il ne s'agit pas d'hypothèses, mais de faits précis, vérifiés expérimentalement, et admis aujourd'hui par l'immense majorité des auteurs. Il nous paraît néanmoins logique, pour la compréhension de ce modeste travail, d'exposer de façon sommaire quels sont les caractères de la sécrétion thyroïdienne normale, et ce que devient cette sécrétion au cours de certains syndrômes manifestement thyroïdiens, comme le myxœdème et la maladie de Basedow.

La glande thyroïde — glande sans canal excréteur — déverse directement dans le sang et les lymphatiques les produits de sa sécrétion. Elle est, du point de vue histologique, composée d'un substratum conjonctif à l'intérieur duquel se trouvent des vésicules. Une vésicule est l'unité histologique de la thyroïde. Les vésicules sont closes, de forme arrondie et bordées par une assise de cellules qui jouent un rôle primordial

dans l'élaboration du produit de sécrétion de la glande. L'accord n'est pas encore réalisé sur le fait de savoir si toutes ces cellules bordantes sont sécrétrices. Quoi qu'il en soit, la cavité vésiculaire est remplie de la substance colloïde qui est le produit de sécrétion de la glande. Cette substance est résorbée par le sang et les lymphatiques, et remplacée par des vacuoles, dont une nouvelle substance colloïde vient prendre la place et ainsi de suite.

Physiologie.

La sécrétion hormonale de la glande thyroïde joue un rôle primordial au cours des principales fonctions de la vie végétative. Elle préside au métabolisme des substances albuminoïdes et règle par ce mécanisme la nutrition générale de l'organisme. Chez les jeunes sujets, la suppression de la fonction thyroïdienne arrête la croissance par suspension des fonctions des cartilages ossificateurs. L'arrêt de l'accroissement des os longs a pour conséquence le nanisme. L'action de la glande thyroïde sur la croissance est une des premières qui aient été démontrées. D'autre part, si la sécrétion thyroïdienne est supprimée, on arrête également le processus qui aboutit à la genèse et au développement des dents. Cette suppression inhibe également l'évolution se traduisant par le développement pubéral et conduit à l'infantilisme. « Enfin la modification du métabolisme des substances albuminoïdes et le trouble des échanges qui en résulte ont pour consé-

quence : l'infiltration de l'organisme par l'eau (œdème) et par une substance mucoïde (myxœdème), ainsi que des altérations quantitatives des albumines sanguines avec inversion de la proportion serine-globuline. Le ralentissement du métabolisme entraîne le ralentissement général de toutes les fonctions organiques. La température est abaissée, le pouls diminue de fréquence, ainsi que la respiration. L'abondance de toutes les sécrétions est diminuée. Les activités psychiques et physiques sont réduites. » (1).

Inversement l'administration à des animaux jeunes, de tissu ou d'extrait thyroïdien active toutes les fonctions et précipite l'évolution morphologique de ces animaux. Nous ne citerons que pour mémoire l'expérience classique : si à des têtards, on fait ingérer des extraits thyroïdiens, on les voit subir la métamorphose avec une extrême rapidité et devenir des grenouilles prématurément.

De la thyroïde administrée à des individus adultes, sous n'importe quelle forme, provoquera chez eux une activation de toutes les fonctions. Il en résultera : amaigrissement, tachycardie, insomnie, sudations exagérées, diarrhée.



C'est à Kendall que revient le mérite d'avoir précisé la nature exacte de la sécrétion thyroïdienne. Le fait capital, qui domine l'étude de cette sécrétion, est la

(1) E. APERT. — *Mises au point.*

présence de substances iodées, en quantités infiniment supérieures à celles que l'on rencontre ordinairement dans les autres tissus de l'organisme. Kendall qui a repris, en 1914, l'étude chimique détaillée de la glande, a découvert un corps d'une importance énorme : la thyroxine, qui est extrêmement riche en iode. La thyroxine fut d'abord considérée comme un élément constitutif de la sécrétion thyroïdienne, mais la majorité des auteurs reconnaissent aujourd'hui en elle une véritable hormone. Son administration à des animaux fait disparaître chez eux les effets de la thyroïdectomie. Bornons-nous à préciser que la thyroxine — $C^{12} H^{10} N I^3$ — est un tryptophane tri-iodé dans lequel les trois atomes d'iode sont unis à trois carbones consécutifs de l'hexagone benzénique.



Physiologie pathologique.

Durant de nombreuses années, on a cru que les troubles que l'on constatait chez les sujets à gros cou étaient uniquement des accidents mécaniques, imputables au volume de la tumeur. Ces théories ne firent pas long feu, le jour où fut mise en évidence la sécrétion interne de la glande thyroïde et le rôle primordial qu'elle joue dans l'économie. Pour se faire une idée exacte de la physiologie pathologique de la glande thyroïde, il faut bien se rappeler que le produit déversé dans le sang est d'abord sécrété à l'intérieur des vésicules et ensuite excrété.

On distinguera donc :

a) *des troubles de la sécrétion.*

Ils peuvent être quantitatifs ou qualitatifs.

1° *Troubles quantitatifs.*

Il peut s'agir d'athyroïdie, d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie.

L'athyroïdie est réalisée expérimentalement chez les animaux par l'ablation de la glande. Elle réalise une symptomatologie sur laquelle on ne discute plus à l'heure actuelle. Elle entraîne un arrêt subit de la croissance et inhibe ou ralentit toutes les autres fonctions. Chez le têtard, par exemple, la métamorphose ne se fait pas.

L'hypothyroïdie réalise le tableau connu sous le nom de « myxœdème ». Ralentissement général de tous les processus de nutrition, d'échange, de motilité. On constate une tendance bien nette à l'infiltration myxœdémateuse. Chez les jeunes sujets, il y a un ralentissement très marqué du développement et un retard ou même l'absence de tout phénomène pubertaire.

L'hyperthyroïdie. Elle est réalisée par l'action prolongée de l'extrait thyroïdien sur l'organisme de l'homme et des animaux. Les symptômes observés le plus souvent sont : l'amaigrissement, la tachycardie, le tremblement, la glycosurie. Et ces signes font précisément partie des phénomènes qui caractérisent la maladie de Basedow.

2° *Troubles qualitatifs.*

On a souvent constaté que sous des influences pathologiques diverses, la substance colloïde se modifie. Par exemple dans les maladies infectieuses, elle apparaît beaucoup plus fluide. Nous savons que l'hyperplasie diffuse de l'épithélium alvéolaire constant dans la maladie de Basedow, engendre la tétrade symptomatique : goître, exophtalmie, tachycardie, tremblement, auquel il faut ajouter l'élévation du métabolisme de base. La sécrétion thyroïdienne qui se déverse dans le sang, chez les Basedowiens, est-elle une sécrétion normale, mais en excès, ou une sécrétion viciée ? La majorité des auteurs incline à penser que la maladie de Basedow paraît due plutôt à une dysthyroïdie qu'à une hyperthyroïdie vraie.

b) *Troubles de l'excrétion.*

L'excrétion peut être accélérée par action de la pilocarpine ou de l'iode. Lorsqu'elle est retardée, entravée, la substance colloïde distend les alvéoles et réalise le goître simple. Cette variété de goître endémique dans les régions où l'eau est faiblement iodée, ne peut être imputée à un trouble de la sécrétion thyroïdienne puisqu'elle ne s'accompagne d'aucune modification du métabolisme basal.

LES RAPPORTS FONCTIONNELS DE LA PRÉ-HYPOPHYSE ET DE LA GLANDE THYROÏDE

Le fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse au cours des modifications de la sécrétion thyroïdienne

Ce sont des questions qui sont à l'ordre du jour. De nombreux auteurs parmi lesquels nous citerons MM. Max Aron, Drouet, Rivoire, Houssay, Biasotti, Merklen, Emile Aron, Magdalena ont publié en différentes revues, divers articles dans lesquels ils concluent unanimement à une synergie fonctionnelle indéniable de la glande thyroïde et de la pré-hypophyse. Mais ces mêmes auteurs sont d'un avis bien différent quand il s'agit d'exposer les modalités de cette synergie fonctionnelle. Nous avons l'intention d'établir ici d'une façon objective, un bilan sommaire de la question.

Tout d'abord, une notion fondamentale. Les rapports entre le lobe antérieur de l'hypophyse et de la

thyroïde s'établissent par l'intermédiaire de cette hormone dont nous avons décrit les propriétés et le mode de dosage : la thyro-stimuline.

Mais bien avant que fut connue la thyro-stimuline, quelques auteurs avaient soupçonné une parenté fonctionnelle de la thyroïde et de l'hypophyse.

Dès 1898, Comte, Dastre, et Gley avaient constaté l'existence d'une hyperplasie hypophysaire au cours de certaines altérations pathologiques du parenchyme thyroïdien. Rogowitch fut le premier à mettre en relief ce fait d'une importance capitale : « La suppression anatomique ou fonctionnelle du corps thyroïde détermine une hyperplasie de l'hypophyse. » Il arriva à cette conclusion en pratiquant en série la thyroïdectomie sur des lapins. Plus tard, Alquier, Thaon, Rousset, Hofmeister confirmèrent dans leurs travaux personnels les expériences de Rogowitch. En 1908, Lucien et J. Parisot firent avancer la question d'un grand pas. Ils purent en effet établir que la thyroïdectomie expérimentale, non seulement provoquait une hypertrophie en masse de l'hypophyse, mais qu'elle a de plus pour conséquence un hyperfonctionnement sécrétoire de cette glande, ayant probablement pour objet de suppléer à la sécrétion thyroïdienne disparue. Il s'agit là d'un fait constant dans toute la série animale, que l'on ne peut contester.

Donc, un premier fait est acquis : l'*athyroïdie*, expérimentale ou fonctionnelle, déclenche une hyperplasie fonctionnelle et mécanique de la glande pituitaire. Voyons maintenant ce qui a lieu au cours des *hypothyroïdies*.

L'autopsie de nombreux sujets atteints de myxœdème a montré de façon quasi constante un lobe antérieur de l'hypophyse nettement augmenté de volume. Ceci avait déjà été constaté aux environs de 1906 par Calderara, puis en 1911 par Viguier. Si l'on soumet le lobe antérieur de l'hypophyse de tels sujets à l'examen histologique, on aboutit aux conclusions suivantes :

Les pré-hypophyses examinées présentent des caractères indéniables d'hyperactivité fonctionnelle. On y remarque notamment : 1° une augmentation considérable du nombre des cellules chromophiles ; 2° une vascularisation intense.

Ainsi, dans ces deux cas, le premier où la sécrétion thyroïdienne est inexistante et le deuxième où elle est déficiente des examens histologiques minutieux concluent à une hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. N'est-il pas séduisant de penser que toutes les fois, où pour une raison quelconque, la glande thyroïde ne remplit plus convenablement son rôle de glande à sécrétion interne, la pré-hypophyse intervient et par une sécrétion plus abondante qu'à l'ordinaire supplée à cette déficience ? Poussant le raisonnement jusqu'au bout, serait-il trop hasardeux de supposer que dans la dernière éventualité qu'il nous reste à envisager — celle des hyperthyroïdies — la sécrétion pré-hypophysaire est diminuée, puisque la glande thyroïde secrète en excès ? Nous pourrions, si de tels faits étaient vérifiés, conclure à un balancement harmonieux des sécrétions des deux glandes. La

thyroïde serait plus avare de ses produits de sécrétion lorsque la pré-hypophyse en est prodigue, et inversement nous constaterions de l'hyperthyroïdie chez les sujets dont la sécrétion pré-hypophysaire est déficiente. En est-il ainsi, en réalité ? Nous touchons là au cœur même du problème. Deux groupes d'auteurs pensent en avoir trouvé la solution. Mais leurs conclusions sont radicalement opposées. Les uns prétendent que l'hyperthyroïdie — c'est pour certains la maladie de Basedow — s'accompagne toujours d'hypopituitarisme antérieur. Les autres assurent au contraire que les hyperthyroïdiens présentent une hyperactivité sécrétoire du lobe antérieur de l'hypophyse. Nous allons exposer ici de façon objective les arguments des uns et des autres.

1) *L'hyperthyroïdie entraîne l'hypopituitarisme antérieur.* Retenons tout d'abord cette observation de R. Rivoire : « Dans l'hyperthyroïdie spontanée ou expérimentale, la plupart des histologistes ont observé une atrophie du lobe antérieur de l'hypophyse, avec diminution du nombre des cellules chromophiles, altération des basophiles et insuffisance de la vascularisation. »

Benda et Krauss ont pratiqué de nombreuses autopsies de sujets atteints de maladie de Basedow. Ils ont constaté :

1° une diminution de poids de la glande pituitaire,

(1) R. RIVOIRE. — *Les acquisitions nouvelles en Endocrinologie.* Masson 1935.

2° des signes d'hypofonctionnement du lobe antérieur, analogues à ceux que décrit Rivoire.

D'autre part, l'expérience montre que : si l'on soumet pendant longtemps des animaux de laboratoire tels que le chien, le lapin, le cobaye, le rat, à des injections quotidiennes de thyroxine ou d'extrait thyroïdien, de façon à provoquer chez eux une hyperthyroïdie manifeste, ces animaux présentent à l'autopsie des signes indéniables d'hypofonctionnement pré-hypophysaire.

Aron lui-même a repris ces expériences. Il a hyperthyroïdé des cobayes, et avant de les sacrifier, il a dosé la thyro-stimuline dans leurs humeurs. D'une façon générale, il a obtenu un taux de thyro-stimuline inférieur à la normale, c'est-à-dire une réaction d'Aron nulle.

Enfin, quatrième et dernier argument, des plus impressionnants : Max Aron a dosé la thyro-stimuline dans le sang ou dans les urines des Basedowiens ; il a trouvé un taux de thyro-stimuline presque toujours inférieur à la normale.

Donc, en tenant compte des arguments exposés ci-dessus, on aboutit aux conclusions suivantes : l'hyperthyroïdie s'accompagne presque constamment d'hypofonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse et l'hypothyroïdie déclenche un hyperpituitarisme antérieur compensateur.

Mais, si l'on ne doit écarter, *a priori*, aucune théorie, surtout si elle s'appuie sur des bases expérimentales qui paraissent solides, on ne doit pas non plus se can-

tonner à un seul aspect d'un problème, parce que cet aspect est le plus séduisant et le plus accessible à l'esprit. Les arguments en faveur d'un balancement fonctionnel des sécrétions thyroïdiennes et hypophysaires sont impressionnants, certes. Ils sont étayés par des faits précis, que l'on a plusieurs fois vérifiés.

Cependant, une autre catégorie d'auteurs est d'un avis nettement opposé. Nous allons voir que les arguments dont ils usent pour nous convaincre sont bien loin d'être dénués de valeur.



II) *L'hyperthyroïdie entraîne l'hyperpituitarisme antérieur.*

Le chef de file des partisans de cette théorie nous semble être sans conteste M. Drouet, de Nancy. Leur opinion nous semble admirablement résumée dans un article qu'il a publié il y a bientôt deux ans (1), et auquel nous emprunterons cette argumentation. L'hyperthyroïdie s'accompagne toujours d'hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. En voici des preuves :

1° Preuves anatomo-pathologiques :

L'examen histologique de la pré-hypophyse de Basedowiens que l'on a autopsiés est très délicat. Il s'agit là du reste d'une question d'interprétation purement personnelle. Néanmoins, de nombreux auteurs, dont

(1) DROUET. — *R. F. d'Endocrinologie*. Avril 1934.

Roessle, Wegelin, Rausmann, Pettavel, ont constaté d'une façon fréquente l'hypertrophie de la glande pituitaire, avec enrichissement en substance colloïde et vascularisation plus intense.

2° Des preuves ou des arguments tirés de la Clinique : nous savons tous que la maladie de Basedow est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. D'autre part, elle apparaît bien souvent à la puberté ou à la ménopause. Pour qui connaît les relations qui unissent l'appareil génital au lobe antérieur de l'hypophyse, il est permis de penser, sans rien exagérer, qu'il ne s'agit point là d'une simple coïncidence.

Nous connaissons la tétrade symptomatique de la maladie de Basedow : goître, exophtalmie, tachycardie, tremblement. De nombreux auteurs se sont attachés à reproduire expérimentalement la maladie de Basedow chez les animaux, en partant du principe que le goître exophtalmique a pour point de départ une hyperthyroïdie. Ils sont bien parvenus à obtenir un tableau clinique se rapprochant de celui que présentent les basedowiens. Par des injections de thyroxine, par exemple, ils ont réalisé des animaux amaigris, tremblotants, tachycardiques, etc., mais il est des symptômes du Basedow qu'ils ne sont jamais parvenus à reproduire : ainsi l'exophtalmie. Et ce qui vient encore renforcer la valeur d'un tel argument, c'est que l'on est arrivé à reproduire expérimentalement, chez des animaux, l'exophtalmie par des injections d'extrait pré-hypophysaire !

3° Enfin, une troisième série d'arguments qui sont basés sur une série d'expériences. M. Drouet et ses collaborateurs ont systématiquement pratiqué chez un certain nombre de basedowiens les trois examens suivants :

réaction d'Aron,
réaction des mélanophores,
examen du champ visuel.

Dans la grande majorité des cas, ils ont trouvé :

une réaction d'Aron positive,
une réaction des mélanophores positive,
un rétrécissement bi-temporal du champ visuel.

3 constatations qui témoignent d'une manière indéniable d'un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Cet hyperfonctionnement est-il primitif ou secondaire à l'hyperthyroïdie ?

Quelques auteurs, peu nombreux à la vérité, inclinent vers la première hypothèse. Ils soutiennent la théorie de l'étiologie hypophysaire de la maladie de Basedow. Malgré tous les arguments qu'ils peuvent invoquer, leur thèse nous paraît un peu trop audacieuse. La maladie de Basedow est avant tout un syndrome thyroïdien. Les principaux éléments de ce syndrome — goître, tremblement, tachycardie, élévation du métabolisme de base — ont été reproduits expérimentalement chez des animaux par des injections de thyroxine ou d'extraits thyroïdiens. Certes, l'exophtalmie a été provoquée chez des cobayes par des injections de thyreo-stimuline. Certes, l'aspect histologique

de la glande thyroïde des animaux hyperthyroïdés ressemble étrangement à celui de la thyroïde des Basedowiens. Néanmoins, ce n'est pas suffisant pour affirmer qu'une perturbation *primitive* de la sécrétion de la préhypophyse peut donner naissance à une maladie de Basedow.

Le goître exophtalmique s'accompagne presque constamment d'un trouble du fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Y a-t-il hyperpituitarisme ou hypopituitarisme ? Nous estimons qu'il est encore trop tôt pour répondre à cette question. Les arguments de M. Drouet sont impuissants. Ceux des adversaires de sa théorie ne le sont pas moins. A notre humble avis, on ne pourra prendre parti que lorsque des milliers de réactions d'Aron, de réactions des mélanophores et d'examen de champ visuel auront été pratiquées chez des Basedowiens.

Mais nous estimons aussi que le trouble de la sécrétion hypophysaire que l'on constate chez les Basedowiens est secondaire à l'hyperthyroïdie ou à la dysthyroïdie qui est à l'origine de l'affection. Ceux qui pensent que la cause de la maladie de Basedow réside en un trouble fonctionnel primitif du lobe antérieur de l'hypophyse ont vraiment trop peu d'arguments à invoquer en faveur de leur théorie.

LE FONCTIONNEMENT THYROIDIEN AU COURS DES MODIFICATIONS DE LA SÉCRÉTION PRÉ-HYPOPHYSAIRE

Cette étude sera moins précise que la précédente. Si nous sommes bien renseignés sur les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie, de l'hyperthyroïdie et même de l'athyroïdie, nous le sommes beaucoup moins sur la pathologie du lobe antérieur de l'hypophyse. Il s'agit la plupart du temps de syndrômes encore mal définis, peu connus, et moins étudiés que les syndrômes thyroïdiens parce qu'ils sont plus rares. D'autre part, l'expérimentation est plus difficile en ce qui concerne l'hypophyse. Et s'il est relativement aisé de pratiquer l'athyroïdectomie chez les cobayes par exemple, l'ablation de la glande pituitaire demande beaucoup plus de précautions et beaucoup plus d'habileté opératoire.



En 1914, Adler a systématiquement pratiqué l'hypophysectomie chez les têtards. Il a constaté que l'ablation qu'il réalisait, empêche la métamorphose. Il a

donc obtenu le résultat que l'on voit chez les mêmes animaux quand on leur enlève leur glande thyroïde. Adler en a déduit que si la thyroïdectomie réalise une athyroïdie expérimentale, l'hypophysectomie entraîne une athyroïdie fonctionnelle. En effet, on peut voir la métamorphose reprendre chez les têtards hypophysectomisés en leur administrant des injections de thyroxine ou d'extrait thyroïdien. Nous pouvons donc, de cette première expérience, dégager la conclusion suivante :

La métamorphose et la croissance des têtards étant des phénomènes d'essence thyroïdienne, l'hypophysectomie inhibe le fonctionnement de la glande thyroïde puisqu'elle interrompt l'une et l'autre.

En 1921, Houssay, également, opérant sur des mammifères, obtint les mêmes résultats qu'Adler. Plus tard, Smith et Aron, ont étudié de façon précise les modifications histologiques de la thyroïde du cobaye, après avoir pratiqué chez cet animal l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse. Ils ont constaté :

Un aplatissement notable de l'épithélium des vésicules thyroïdiennes.

Un engorgement de la lumière de ces vésicules par une substance colloïde fortement chromophile.

Ces lésions sont, sans aucun doute, le reflet d'une hypoactivité glandulaire. D'autre part, on a mesuré plusieurs fois le métabolisme basal des animaux hypophysectomisés. On a toujours trouvé un chiffre très inférieur à la normale, et l'on peut du reste le rendre normal par des injections d'extrait thyroïdien. Enfin,

si aux cobayes hypophysectomisés on administre des injections d'extraits de préhypophyse, on empêche l'atrophie thyroïdienne et l'abaissement du métabolisme de base. Ces expériences ont été réalisées plusieurs fois et sont devenues maintenant quasi-classiques. Il semble donc démontré que : « si pour une raison quelconque, le lobe antérieur de l'hypophyse ne peut plus déverser dans le torrent circulatoire les produits de sa sécrétion, il en résulte automatiquement un ralentissement, puis un arrêt de la sécrétion thyroïdienne, et si l'arrêt de la sécrétion pré-hypophysaire se prolonge, l'atrophie thyroïdienne s'ensuit. »

Ceci a pu être vérifié tout le long de l'échelle animale. On ne peut évidemment en déduire qu'il en est ainsi chez l'homme. On peut parfois étudier chez lui les répercussions de la thyroïdectomie sur le fonctionnement de la pré-hypophyse, encore que les thyroïdectomies que l'on pratique soient ordinairement partielles.

Pourtant nous connaissons des syndrômes qui sont manifestement en rapport, sinon avec une absence complète de sécrétion pré-hypophysaire, du moins avec une carence quelques fois très marquée, de cette sécrétion. Carence qui peut être due à un kyste, à des lésions syphilitiques, tuberculeuses, ou suppuratives de la glande, et qui parfois est essentielle ou du moins le paraît.

L'INFANTILISME HYPOPHYSAIRE

Il est en rapport avec un hypofonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Il est extrêmement rare à l'état pur. Si les signes proprement hypophysaires ne sont pas évidents, le diagnostic en est difficile, car il est alors, comme les autres infantilismes : « l'état des sujets chez qui persistent à un âge qui ne le comporte plus les caractères morphologiques, physiologiques et psychologiques de l'enfance : développement incomplet des organes génitaux, absence ou développement très peu marqué de la pilosité pubienne et axillaire, proportions entre les différents segments du corps reproduisant celles qui se voient au cours de l'enfance, mobilité d'esprit » (1).

L'hypofonctionnement pré-hypophysaire qui en est la cause peut survenir chez un sujet en plein croissance ; celle-ci est alors enrayée. Si la puberté n'est pas encore survenue, on ne la verra point apparaître. De plus, les os ne s'accroissent plus, les membres restent graciles, l'aspect général du corps demeure celui d'un enfant. Lorsque la déficience de la sécrétion du lobe antérieur de la glande pituitaire survient chez un adulte, on assiste à un tableau clinique curieux auquel on a donné le nom « d'infantilisme régressif ». On constate la chute du système pileux, l'atrophie des organes génitaux chez l'homme, la dysménorrhée ou

(1) E. APERT. — *Mises au point.*

l'aménorrhée chez la femme. Le caractère redevient infantile.

Il faut remarquer que l'infantilisme hypophysaire pur est loin d'être fréquent et que le plus souvent il entre dans la constitution de ce qu'on appelle le « syndrome adiposo-génital ». Quoi qu'il en soit, quelle peut être la participation de la glande thyroïde au syndrome d'infantilisme hypophysaire pur ?

Le problème est délicat à résoudre lorsque cette affection survient chez un sujet en pleine évolution, c'est-à-dire chez un enfant ou un adolescent, avant ou après la puberté. En effet, on constate chez eux, moins bien que chez les adultes, les caractères régressifs du syndrome, et l'on est tenté de mettre sur le compte de l'insuffisance thyroïdienne des troubles qui mieux analysés, révéleraient leur nature pré-hypophysaire. Chez l'adulte, au contraire, on arrive plus aisément à faire porter à telle glande endocrine la responsabilité de tel symptôme observé. Car nous devons ajouter, qu'au bout de plusieurs mois ou de plusieurs années d'évolution, l'infantilisme hypophysaire devient un véritable syndrome pluriglandulaire. C'est surtout à ce moment que l'on peut le mieux se rendre compte de la part qu'y prend la glande thyroïde.

C'est sans doute sa sécrétion insuffisante qui est responsable de la chute des poils que l'on observe, de l'aspect myxoœdémateux du sujet et des troubles divers qu'il présente (frilosité, acrocyanose). Du reste, nous possédons un test qui nous renseigne admirablement sur le fonctionnement de la glande thyroïde :

c'est le métabolisme de base. Utilisons-le et nous apprendrons que dans l'immense majorité des cas, les *infantiles hypophysaires ont un métabolisme de base, bien inférieur à la normale*. Il s'agit donc cette fois d'un hypofonctionnement primitif du lobe antérieur de l'hypophyse ayant entraîné un hypofonctionnement thyroïdien.

Nous tenons à insister sur les réflexions que nous inspire l'évolution de ce syndrome. Il est d'abord uniglandulaire. Il devient pluriglandulaire. Car, outre les signes thyroïdiens que nous avons indiqués plus haut, on remarque des signes de déficience surrénale : asthénie, hypotension, de déficience de la sécrétion interne du pancréas, glycosurie, etc., etc. Et ce tableau cadre bien avec l'idée que nous nous faisons du rôle joué dans l'organisme par le lobe antérieur de la glande pituitaire, véritable cerveau endocrinien, réglant la sécrétion des autres glandes qui se mettent à sécréter d'une façon anormale, dès que la pré-hypophyse présente des signes de défaillance.

Nous aboutirons aux mêmes conclusions en choisissant un autre type d'hypofonctionnement de la pré-hypophyse.

La maladie de Simmonds.

C'est une affection d'étiologie obscure, mais qui, du point de vue anatomo-pathologique, est liée à l'atrophie et à la destruction progressive du lobe antérieur de l'hypophyse. Au bout de quelques mois d'évolution

de la maladie, on peut déceler des signes d'essence thyroïdienne : aspect myxœdémateux du sujet, frilosité et essentiellement abaissement considérable du métabolisme de base. L'autopsie de ces sujets montre une atrophie considérable de l'hypophyse, de la thyroïde et de la plupart des glandes endocrines de l'organisme.

Voilà donc deux syndrômes, d'étiologie hypophysaire manifeste. Tous deux nous permettent de constater que la glande thyroïde a répondu à la carence de la sécrétion pré-hypophysaire. Dans les deux cas, elle est déficiente, puisque le métabolisme de base est bien inférieur à la normale chez les individus qui présentent l'un de ces deux syndrômes.

LES SYNDROMES D'HYPERFONCTIONNEMENT DU LOBE ANTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE

Les syndrômes d'hyperfonctionnement du lobe antérieur de la glande pituitaire sont mieux individualisés et présentent un tableau clinique plus net que les syndrômes d'hypofonctionnement. Nous étudierons les caractères de la sécrétion thyroïdienne au cours de :

- 1° L'acromégalie.
- 2° La maladie de Cushuig.
- 3° L'hyperpituitarisme expérimental.

I. — *L'Acromégalie.*

Elle a été décrite en 1896 par Pierre Marie comme : « une hypertrophie singulière, non congénitale des extrémités supérieure, inférieure et céphalique ». Pendant quelque temps, on a contesté l'origine anté-hypophysaire de l'acromégalie. MM. Camus et Roussy semblent avoir mis la question au point de la façon suivante :

1° L'acromégalie est-elle toujours causée par une tumeur hypophysaire ? A cette interrogation, ils ré-

pondent nettement par l'affirmative. Ceux qui le contestent objectent que l'autopsie des acromégales n'a pas constamment montré de tumeur de la pré-hypophyse. On peut leur répondre que ces sujets n'étaient probablement pas des acromégales, mais des pseudo-acromégales.

2° Toute tumeur de l'anté-hypophyse détermine-t-elle de l'acromégalie ? Il est hors de doute, disent MM. Camus et Roussy, que l'on a publié de nombreuses observations de sujets porteurs de tumeurs hypophysaires et qui n'offraient absolument aucun stigmate d'acromégalie. Ces phénomènes sont difficiles à expliquer, et l'on a successivement inviqué pour les expliquer l'âge des malades, l'évolution très lente de la tumeur, sa nature longtemps conjonctive et qui n'affecte en rien la fonction endocrine de l'organe, etc., etc. Néanmoins, la plupart des auteurs admettent aujourd'hui que l'acromégalie est un syndrome lié à un hyperfonctionnement, ou peut-être à un dysfonctionnement du lobe antérieur de la glande pituitaire. Ces données se confirment du reste sur le terrain expérimental. Cushing et Davidoff sont parvenus à reproduire chez des animaux de laboratoire, le syndrome acromégalique par des injections d'hypophyse néoplasique.

*
**

Essayons de voir comment fonctionne la glande thyroïde chez les acromégales.

On n'observe pas, au cours du syndrome acromé-

galique, beaucoup de signes d'essence thyroïdienne. Ces signes, s'ils existent, sont très frustrés et masqués par les autres. Le métabolisme de base, qui est toujours le critérium auquel on se réfère en pareil cas s'est montré parfois normal, parfois élevé, parfois abaissé. Il semble bien qu'il soit plus souvent au-dessus de la normale, mais on voit tellement d'anomé-gales avec un métabolisme basal normal, qu'il est vraiment difficile de se faire une opinion.

Mais il est un fait extrêmement intéressant à signaler et qui n'est qu'un argument de plus en faveur de la synergie fonctionnelle hypophyso-thyroïdienne : c'est l'existence, peu fréquente sans doute, mais pourtant réelle, de syndrômes que l'on pourrait dénommer : acromégalo-thyroïdiens. Nous n'en voulons pour preuve que les trois observations suivantes :

La première a été présentée à la Société de Médecine de Marseille par MM. D. Olmer, Jean Olmer et D. Paillas.

« Il s'agit d'une malade atteinte d'acromégalie depuis vingt ans. Elle est âgée de 46 ans et présente les signes essentiels de la série acromégalique : hypertrophie des extrémités, prognathisme du maxillaire inférieur, hypertrophie de la langue, du nez, etc... La radiographie a montré une image d'effondrement de la selle turcique. Cette malade présente de plus des signes manifestes d'hyperthyroïdie, avec une hypertrophie très marquée du corps thyroïde. Le métabolisme de base s'est montré de 42 % supérieur à la normale. »

Peut-on penser qu'il s'agit là d'une simple coïncidence ? et que l'hyperthyroïde n'est nullement en rapport avec l'acromégalie ?

Une deuxième observation est présentée par MM. Paul Michon et Grau (1) :

« Il s'agit d'un sujet ayant l'aspect typique de l'acromégalique, chez lequel l'acromégalie se compliquait de myxœdème, avec abaissement très net du métabolisme de base.

« Chez ce malade, auquel on a administré de l'extrait thyroïdien, le myxœdème a été heureusement influencé et a guéri, alors que l'acromégalie ne s'est pas modifiée. »

Voici enfin une troisième observation, malheureusement incomplète, recueillie par nous, à la consultation de médecine de l'hôpital Lariboisière, dans le courant du mois de janvier 1935 :

M. Jean D... présente une acromégalie qui semble avoir débuté il y a une quinzaine d'année. Cette affection a présenté un tableau clinique extrêmement fruste pendant douze à treize ans. Elle semble nettement évolutive depuis deux ou trois ans. Le malade est actuellement un acromégale typique : hypertrophie du nez et de la langue, des extrémités, etc... Il vient consulter pour des palpitations, de l'insomnie, de la nervosité, de la fatigue et un amaigrissement important : 10 kilos en dix-huit mois. L'examen du sujet nous a révélé :

(1) *Presse Médicale*, 22 Novembre 1933.

1° des habitudes éthytiques manifestes,

2° des signes d'hyperthyroïdie :

gros corps thyroïde, hypertrophié en masse,
tremblement de l'extrémité des doigts,
tachycardie,
mais absence d'exophtalmie.

Nous aurions voulu faire pratiquer chez ce malade un examen du métabolisme de base, mais il n'a plus reparu à notre consultation, et il a ainsi échappé à nos investigations. Il semble néanmoins manifeste que ce sujet présentait des signes indéniables d'hyperactivité fonctionnelle de sa glande thyroïde et que l'on aurait trouvé chez lui un chiffre de métabolisme de base bien supérieur à la normale.

Quelles déductions peut-on dégager de ces trois observations ? Nous n'en concluons certes pas que l'on peut découvrir chez tous les acromégales des signes en rapport avec un fonctionnement anormal de la glande thyroïde, mais ceux qui sont persuadés de la synergie fonctionnelle du lobe antérieur de l'hypophyse et de la thyroïde n'estimeront-ils pas qu'un bouleversement aussi intense de la sécrétion pré-hypophysaire doit avoir des répercussions sur le fonctionnement thyroïdien ?

Les modifications de la structure histologique de la glande thyroïde chez les acromégales sont peu connues.

La plupart du temps, on peut observer des signes d'hyperactivité de la glande, ou au contraire des signes

d'hypoactivité. Rares sont les cas d'acromégalie où l'on ait trouvé une intégrité d'aspect absolue du parenchyme glandulaire. On connaît beaucoup mieux l'anatomo-pathologie de la glande thyroïde d'animaux de laboratoire chez lesquels on provoque par des injections d'hypophyse néoplasique une véritable acromégalie.

Dans ces cas, presque d'une façon constante on constate des signes d'hyperfonctionnement glandulaire. Les cellules bordantes des vésicules ont augmenté de hauteur, la vascularisation est devenue intense. En comparant divers endroits d'une même coupe, on peut remarquer que la sécrétion et l'excrétion de substance colloïde ont été activées ; mais cette hyperactivité présente des caractères spéciaux.

En même temps qu'elles se sont mises à proliférer, les cellules bordantes des vésicules ont subi par endroit la dégénérescence colloïde. Et l'aspect du parenchyme thyroïdien est, au bout d'un certain nombre d'injections d'hypophyse néoplasique pratiquées au cobaye, devenu nettement différent de celui que l'on observe lorsque l'on excite la sécrétion thyroïdienne par de la thyro-stimuline. D'un côté, signes d'hyperactivité. De l'autre, signes d'atrophie et d'inhibition ou de viciation sécrétrices.

Ces caractères particuliers viennent confirmer une opinion de plus en plus admise par les auteurs. L'acromégalie est un syndrome dû, non pas à un hyperfonctionnement du lobe antérieur de la glande pituitaire, mais à un dysfonctionnement de cette glande. Mais,

y a-t-il peut-être hyperfonctionnement d'abord et dysfonctionnement ensuite ?

II. — *La maladie de Cushing.*

« Du groupe si complexe des syndrômes pluri-glandulaire, le savant américain Harvey Cushing a isolé une affection qu'il attribue à *un adénome basophile* du lobe antérieur de la glande pituitaire. L'autonomie de ce syndrôme ne semble faire aucun doute, tant est caractéristique l'association des symptômes qui le constituent. Il s'agit d'une maladie rare, mais on en possède actuellement un nombre suffisant d'observations qui permettent de s'en faire une idée assez nette. La première observation de cette affection figure dans la monographie que Cushing lui consacra en 1912. Il la décrit comme un syndrôme d'obésité glandulaire douloureuse avec hypertrichose, aménorrhée et développement exagérée des caractères sexuels secondaires » (1).

La maladie de Cushing survient chez des sujets jeunes. L'âge moyen de son apparition varie entre quatorze et vingt ans. Les âges extrêmes auxquels on a pu l'observer sont six et vingt-cinq ans.

Chez tous les malades, on a pu combattre les signes pathognomoniques suivants :

1° Obésité : d'apparition ordinairement rapide, douloureuse. Caractère essentiel de cette obésité : elle

(1) ROGER, WIDAL et TEISSIER. — *Traité de physiologie normale et pathologique.*

est limitée à la face, au tronc, au cou, à l'abdomen. Les extrémités sont absolument indemnes.

2° La tendance à la cyphose avec diminution de la taille. Cette cyphose est parfois si marquée qu'elle plie le malade en deux. Elle est douloureuse, même à l'état de repos et les douleurs irradient en ceinture au niveau de l'abdomen.

3° Le dysfonctionnement génital : il peut être le premier en date. Il se traduit par une tendance atrophique des organes génitaux. Chez les adultes, il ne tarde pas à s'accompagner d'impuissance sexuelle. Chez la femme, dysménorrhée ou aménorrhée.

4° Hypertrichose intense, localisée à la face et au tronc chez les sujets n'ayant pas encore atteint l'état pubère. Chez les adultes, au contraire, on remarque une sorte d'infantilisme régressif et le retour à la disposition pré-pubertaire.

5° La peau prend, comme chez les addisonniens, une teinte brunâtre, mais qui est moins foncée et qui n'est pas la mélanodermie vraie de la maladie d'Addison.

6° L'hypertension artérielle qui est une hypertension modérée (18 de maxima en moyenne), mais constante.

7° Une remarquable tendance à l'érythrémie.

8° Les douleurs musculaires généralisées, surtout intenses au niveau des lombes et enfin, les dernières semaines de l'affection, une asthénie extraordinaire.

survenant à l'occasion du moindre mouvement et que l'on ne retrouve avec un pareil caractère qu'à la phase terminale de la maladie d'Addison.

Tel est, résumé, le tableau clinique sous lequel se présente un sujet atteint de la maladie de Cushing. L'évolution se fait en quatre ou cinq ans et le pronostic en est habituellement fatal.

Nous allons voir maintenant comment se comportent les autres glandes à sécrétion interne au cours de ce syndrome d'hyperfonctionnement de la pré-hypophyse. Cushing lui-même a estimé avec raison qu'il s'agissait d'un syndrome polyglandulaire, mais que le point de départ en était le lobe antérieur de l'hypophyse. Nous serons d'accord avec lui pour penser que si au cours de l'évolution de la maladie, surviennent des viciations de la sécrétion des autres glandes endocrines de l'organisme, elles sont incontestablement secondaires à la modification première de la sécrétion pré-hypophysaire. Chacun des symptômes dont l'association constitue le syndrome de Cushing peut être mis sur le compte d'une glande endocrine particulière. C'est ainsi que Cushing, dans son mémoire, rattache aux parathyroïdes la cyphose, les douleurs musculaires (qui sont d'après lui des douleurs de décalcification), et les fractures spontanées que l'on observe parfois. A la glande surrénale, il rattache l'hypertension, la pigmentation des téguments, et l'asthénie terminale de la maladie. Au pancréas, il fait porter la responsabilité de la glycosurie que l'on constate souvent.

Et la glande thyroïde ? Son fonctionnement est certainement perturbé, cela ne se traduit peut-être pas cliniquement, mais les expériences de Cushing ont mis en évidence le fait suivant, qui nous paraît extrêmement important :

Sur cinq cas de maladie de Cushing, quatre fois la glande thyroïde était hypertrophiée d'une façon très nette, et une fois elle était sclérosée. D'autre part, dans un article récemment publié, M. A. Philibert (1) nous fait connaître que l'on peut observer au cours du syndrome de Cushing :

de l'exophtalmie,
de la tachycardie,
du tremblement des extrémités des doigts,
de l'acrocyanose et des palpitations.

Autant de signes que l'on peut attribuer, sans rien exagérer, à un dysfonctionnement de la sécrétion thyroïdienne.

Enfin, M. Roch, professeur de Clinique Médicale à l'Université de Genève, a publié, il y a près de deux ans, l'observation d'une femme, chez laquelle il a posé le diagnostic rétrospectif de maladie de Cushing et chez laquelle le métabolisme basal était de trente pour cent inférieur à la normale.

Nous disposons évidemment, étant donné la rareté du syndrome, de trop peu de faits précis pour pouvoir nous faire une idée exacte du fonctionnement thyroï-

(1) *Progrès Médical*. — 11 Décembre 1935.

dien au cours de l'affection due à un adénome basophile du lobe antérieur de la glande pituitaire. Y a-t-il hypo ou hyperfonctionnement thyroïdien ? Nous ne pouvons pas encore répondre à la question, mais nous pensons que l'on peut affirmer, sans crainte d'être démenti, qu'au cours du syndrome de Cushing, la sécrétion thyroïdienne est modifiée, comme du reste celle des autres glandes à sécrétion interne de l'organisme. Lorsque l'on disposera d'un nombre important d'observations de cette affection, et que l'on aura systématiquement pratiqué chez les malades qui en sont atteints, le métabolisme de base, l'interférométrie, la réaction d'Aron, etc., etc., on pourra juger du fonctionnement des autres glandes, et de celui de la thyroïde en particulier.

III. — *L'hyperpituitarisme expérimental.*

Nous avons déjà ébauché le sujet en décrivant la réaction d'Aron. Nous savons déjà que les extraits de pré-hypophyse fraîche stimulent l'activité sécrétrice et excrétrice de la glande thyroïde, que leur influence se manifeste par l'hyperplasie des cellules glandulaires ainsi que par une sécrétion et une excrétion accélérée de la substance colloïde. Enfin, l'action des extraits de pré-hypophyse est, avons-nous dit, essentiellement passagère, et si les injections sont interrompues rapidement, la « *restitutio ad integrum* » est opérée en 36 à 48 heures.

Il nous paraît intéressant d'indiquer ce que devient

la glande thyroïde lorsque l'on poursuit régulièrement et pendant longtemps les injections de lobe antérieur de la glande pituitaire. L'expérience montre que dans ce cas la thyroïde secrète et excrète de plus en plus abondamment la substance colloïde. Les vacuoles se forment à l'intérieur des vésicules avec une extrême rapidité. Il est alors fréquent d'observer la présence simultanée des phénomènes d'excrétion et de ceux de néo-sécrétion. Si les animaux sont sacrifiés à ce stade, on s'aperçoit que leur glande thyroïde a doublé ou même triplé son poids. Si l'on continue les injections, on en arrive à imposer à la glande thyroïde un fonctionnement à un rythme accéléré, mais il arrive un moment où ce rythme se stabilise. On peut alors augmenter tant qu'on le voudra les doses d'extrait injecté et la fréquence des injections, la glande ne secrétera pas plus et n'excrétera pas plus. Elle a atteint le stade de fonctionnement intensif maximum que l'on ne peut lui faire dépasser.

A ce moment, l'aspect histologique de la glande thyroïde est — nous l'avons déjà exposé — d'une ressemblance étrange avec celui de la thyroïde des basedowiens. Et le tableau clinique qu'offrent à ce stade les animaux injectés est bien celui des hyperthyroïdies, car ils présentent :

1° L'élévation du métabolisme de base, dans des proportions allant de + 30 % à + 50 %. Parfois même ce métabolisme s'est montré supérieur à la normale de 70 %. Cette modification du métabolisme est réa-

lisée, rappelons-le, avec des extraits de lobe antérieur d'hypophyse.

2° L'exophtalmie.

3° L'amaigrissement.

4° La tachycardie.

5° Augmentation de la résistance à l'acétonitrite.

Enfin, si les injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse sont poursuivies pendant très longtemps, on assiste à un tableau clinique bien curieux. Les signes d'hyperthyroïdie regressent peu à peu. L'animal cesse de maigrir. Le tremblement et la tachycardie disparaissent. Le métabolisme basal redevient normal, seule l'exophtalmie persiste. Et, insensiblement, l'animal qui était un hyperthyroïdien se transforme en un hypothyroïdien. On finit par réaliser une espèce de myxœdème expérimental, car le métabolisme de base, subissant une nouvelle variation, tombe au-dessous de la normale.

Pour nous résumer, nous dirons que les extraits pré-hypophysaires provoquent chez les animaux de laboratoire, d'abord une phase d'hyperthyroïdie. Puis ils semblent être doués d'une action inverse en supprimant cette hyperthyroïdie et en la remplaçant par un tableau d'hypothyroïdie. Cette hypothyroïdie est du reste confirmée par l'examen histologique de la glande qui nous montre le parenchyme thyroïdien en état d'hypoactivité.

On peut évidemment se demander pourquoi les extraits de lobe antérieur d'hypophyse provoquent, à quelques semaines d'intervalle, des phénomènes aussi

radicalement opposés. Peut-on parler d'une sorte « d'épuisement physiologique de la glande » ?

R. Rivoire, dans un ouvrage récemment publié (1), en donne une explication ingénieuse — qui n'est encore qu'une hypothèse — et qui semble admise par un certain nombre d'auteurs.

Il s'agirait d'un phénomène de défense de l'organisme contre les injections d'extrait hypophysaire ou de thyro-stimuline. En effet, Collip a injecté à des chevaux des doses fortes et prolongées de thyro-stimuline. Il est parvenu à préparer avec le sang de ces animaux une émulsion possédant d'énergiques propriétés anti-thyro-stimulantes.

Supposons donc que l'on provoque de l'hyperthyroïdie chez un cobaye par des injections répétées de thyro-stimuline. Une fois atteint le stade d'hyperthyroïdie, on injecte à cet animal une certaine quantité de l'émulsion préparée par Collip. On assiste alors à la régression des phénomènes d'origine hyperthyroïdienne. Le métabolisme de base redevient normal. Mais ce qui est plus intéressant, c'est que si l'on injecte au cobaye, simultanément, de la thyro-stimuline et la substance anti-thyro-stimulantes, la thyro-stimuline devient complètement inefficace et se révèle impuissante à provoquer dans un sens ou dans un autre une modification de la sécrétion thyroïdienne. Si l'animal qui sert de sujet d'expérience a déjà atteint le stade d'hypothyroïdie, l'émulsion de Collip inhibe tou-

(1) R. RIVOIRE. — *Les acquisitions nouvelles en Endocrinologie*

jours l'action de la thyro-stimuline, mais la myx-œdème que l'on a provoqué regresse très difficilement.

R. Rivoire pense que l'on pourrait peut-être généraliser le problème. D'après lui, quelques auteurs auraient émis l'hypothèse suivante :

A chaque hormone secrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse correspondrait « une anti-hormone » spécifique qui prendrait naissance dans l'organisme chaque fois que l'hormone en question se trouve en excès dans le sang. Pour ne citer qu'un exemple :

Le lobe antérieur de l'hypophyse secréterait une parathyro-stimuline qui exciterait la sécrétion des glandes parathyroïdes et élèverait le taux de la calcémie sanguine. L'hormone « anti-parathyro-stimulante » préparée d'après le procédé de Collip, aurait la propriété d'abaisser le taux de la calcémie sanguine.

Mais il s'agit là beaucoup plus d'hypothèses que de faits précis. On entrevoit néanmoins sans peine tout le parti que l'on pourrait en tirer, surtout au point de vue thérapeutique, si de tels faits étaient vérifiés.

LA RADIOTHÉRAPIE HYPOPHYSAIRE AU COURS DE LA MALADIE DE BASEDOW

Nous allons maintenant emprunter à la thérapeutique de certaines affections endocriniennes des éléments en faveur de la synergie fonctionnelle de la glande thyroïde et du lobe antérieur de l'hypophyse.

Nous disposons, pour le moment, de trois armes différentes pour combattre le goître exophtalmique et ses effets :

Iodothérapie, Radiothérapie, Chirurgie.

Il est hors de doute que, dans la grande majorité des cas, ces thérapeutiques sont suffisantes, sinon pour guérir, du moins pour améliorer dans des proportions considérable l'état des basedowiens. M. Marcel Labbé, dans un article paru il y a quatre ans (1), a montré, en particulier, les heureux effets de la radiothérapie thyroïdienne, qui peut donner « des guérisons complètes et durables » à condition de surveiller les effets du traitement institué par la mesure fréquente du métabolisme de base. Cependant, il faut bien avouer

(1) *Monde Médical*. — 15 Février 1932.

qu'il est des cas de maladie de Basedow qui paraissent plus rebelles que d'autres aux thérapeutiques habituelles. D'autre part, certains symptômes du Basedow se montrent insensibles à la iodothérapie, à la radiothérapie thyroïdienne, voire même à la thyroïdectomie. Voilà pourquoi nous ne devons pas passer sous silence une thérapeutique de la maladie de Basedow qui est encore peu usitée, mais qui peut être amenée à rendre de grands services : la radiothérapie hypophysaire. Voici quelques circonstances où elle semble avoir été utilisé avec succès :

M. Zimmern, dans une étude sur les problèmes de la radiothérapie endocrinienne (1), rapporte que « l'irradiation de l'hypophyse a été conseillée par Borak, dans les hyperthyroïdies de la ménopause. Anna Jugenburg a réuni quelques cas où cette localisation a réduit la tachycardie et le métabolisme basal chez les femmes âgées. Hayer enfin, la juge efficace contre les troubles sympathiques de la maladie de Basedow. »

MM. Merklen et Emile Aron publient l'observation d'une femme de 56 ans qui avait maigri de 35 kilos en deux ans. Cette femme se présentait comme une basedowienne, ancienne goîtreuse, en pleine poussée d'hyperthyroïdie. Son métabolisme de base était de + 50 %. Les auteurs dosèrent la thyreo-stimuline dans les humeurs de leur malade et obtinrent une réaction d'Aron fortement positive, ce qui indiquait une parti-

(1) *Monde Médical*. — 15 Juillet 1933.

cipation manifeste du lobe antérieur de l'hypophyse au processus d'hyperthyroïdie. La radiothérapie hypophysaire fut instituée. L'état de la malade s'améliora considérablement. Son métabolisme de base ne fut plus que de + 20 %. Le taux de thyro-stimuline dans les humeurs redevint normal (1).

M. Drouet et ses collaborateurs ont traité par la radiothérapie pénétrante de l'hypophyse, trois malades atteintes de maladie de Basedow, sans y associer aucune autre thérapeutique, afin de pouvoir juger de l'efficacité de la méthode.

La première malade avait un M.B. = à + 94,5 %.

Ce métabolisme est tombé, quelques jours après la cessation des séances de radiothérapie à — 13 %.

La deuxième malade avait un M.B. = à + 39,2 % qui, par le même procédé, s'est abaissé à + 21 %.

La troisième, dont le M.B. était égal à + 40,8 % l'a vu s'abaisser en l'espace de trois mois à + 14,2 %.

Ces auteurs, forts des résultats de leur expérimentation, constatent dans une note (2) « que les résultats de la thérapeutique habituelle de la maladie de Basedow leur semblent habituellement incomplets ». Ils sont convaincus que le goître exophtalmique relève autant d'une hyperthyroïdie que d'un hyperpituitarisme antérieur. Ils estiment donc que l'on doit lutter contre ces deux facteurs, simultanément, et que le

(1) *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux.* — 23 Juin 1933.

(2) *Communication à l'Académie de Médecine.* — 10 Juillet 1934.

seul moyen de réduire l'hypersecrétion pré-hypophysaire est la radiothérapie de la glande pituitaire.

Voilà les faits. Que faut-il en penser ? On doit évidemment se demander si l'irradiation de l'hypophyse ne deviendra pas le complément indispensable de toute thérapeutique de la maladie de Basedow. Nous estimons néanmoins que, tant que les expériences n'auront pas été plus nombreuses, tout en étant aussi démonstratives, on devra s'en tenir aux données classiques pour traiter le goître exophtalmique. Du reste l'avis des radiologues qui ont bien leur mot à dire dans la question, nous est donné par M. Zimmern (1) qui pense que la radiothérapie est un excellent moyen de réduire une hyperactivité glandulaire, mais que son action inhibitrice ne devrait se concevoir « que dans les syndrômes de pure activité sécrétoire, sans aucune modification anatomique, comme par exemple dans l'hyperhydrose, hypercrinie des glandes sudoripares ».

Lès observations que l'on va lire, concernent surtout des basedowiens. Nous avons trouvé dans la majorité des cas de maladie de Basedow, une réaction d'Aron positive.

Nous aurions aimé y joindre quelques cas de syndrome de Cushing et d'acromégalie, mais il s'agit là d'affections rares, et nous n'avons point été surpris de ne pas en observer pendant notre séjour dans le service de notre maître, M. le Docteur Stévenin.

(1) *Monde Médical*. — 15 Décembre 1933.

OBSERVATION N° 1

Madame Lag..., 38 ans.

Se présente à la consultation d'endocrinologie le 9 avril 1935.

Depuis 4 mois :

Amaigrissement considérable : 18 kilos.

Augmentation du volume du cou.

Depuis 3 ans : les règles sont devenues très nettement irrégulières et leur durée a diminué.

Examen :

Petit goître régulier, lisse, indolore.

Yeux brillants, légèrement saillants.

Tremblement intense de l'extrémité des doigts.

Tachycardie régulière. Pouls : 120.

En présence de ces symptômes objectifs qui, du reste, cadrent bien avec les autres troubles accusés par la malade (nervosité, instabilité du caractère, sueurs profuses, etc.), on pose le diagnostic probable de *maladie de Basedow*.

Le métabolisme basal pratiqué le 15 avril 1935 : + 48 %.

La réaction d'Aron pratiquée avec les urines de la malade sur un cobaye de 179 grammes : *négative*.

OBSERVATION N° 2

14 mai 1935.

Madame Mai..., 30 ans.

Vient consulter pour :

Amaigrissement : 10 kilos en un an.

Bouffées de chaleur.

Nervosité. Céphalée.

Examen :

Cou un peu gros.

Corps thyroïde uniformément augmenté de volume.

Tremblement intense de l'extrémité des doigts.

Pouls : 104.

Les autres appareils sont normaux. Diagnostic : *maladie de Basedow.*

Le métabolisme de base pratiqué le 18 mai 1935 : + 24 %.

La réaction d'Aron pratiquée avec le sérum de la malade sur un cobaye de 187 grammes : *fortement positive.*

OBSERVATION N° 3

Monsieur Tra..., 28 ans.

Vient consulter le 18 avril pour :

Amaigrissement important : 4 kilos en deux mois.

Palpitations.

Nervosité, anxiété.

Sueurs profuses.

Examen :

Corps thyroïde augmenté de volume de façon diffuse.

Regard brillant. Légère exophtalmie.

Tremblement de l'extrémité des doigts très marqué.

Pouls instable, tachycardique.

Métabolisme de base pratiqué le 24 avril 1935: + 49 %.

Diagnostic : *maladie de Basedow.*

Réaction d'Aron : pratiquée avec 15 cc. de sérum du malade injectés en 3 jours à un cobaye de 194 grammes. L'autopsie pratiquée le 4^e jour a permis de constater une réaction *franchement positive.*

OBSERVATION N° 4

Madame Vo...ga..., 37 ans.

Est venue consulter le 1^{er} mars 1935 pour des troubles qui durent depuis plus de 3 mois :

Augmentation du volume de la base du cou.

Amaigrissement : 5 kilos en 3 mois.

Palpitations, sensation d'angoisse, surtout nocturnes.

Dysménorrhée.

Examen :

Petit goître nodulaire du lobe droit du corps thyroïde.

Exophtalmie un peu asymétrique, plus marquée à gauche.

Tremblement manifeste de l'extrémité des doigts.

Tachycardie : 112.

Diagnostic : *maladie de Basedow*, car le

Métabolisme de base, pratiqué le 3 mars : + 32 %,

La réaction d'Aron, pratiquée avec les urines de la malade, injectées les 5, 6, 7 mars à un cobaye de 166 gr. s'est montrée : *négative*.

OBSERVATION N° 5

Madame Sou..., 26 ans.

Est adressée à la consultation d'endocrinologie, le 18 octobre 1934, par le dispensaire de la rue Boursault.

Au cours d'un séjour de 7 mois en Haute-Savoie, la malade présenta progressivement les troubles suivants :

Amaigrissement énorme : 21 kilos en 8 mois.

Palpitations. Dyspnée d'effort.

Sueurs profuses.

Nervosité, anxiété extrêmes.

Dysménorrhée, puis aménorrhée.

En même temps, la malade constata que son cou commençait à grossir.

Examen :

1. Volumineuse tuméfaction thyroïdienne, bilatérale, en fer à cheval, plus marquée à droite.
Indolore.
Mobile avec les mouvements de déglutition.
2. Exophtalmie intense. Asynergie oculo-frontale très nette.
3. Pouls accéléré, instable, 120 en moyenne.
4. Tremblement.

Chez cette malade s'imposait le diagnostic de *maladie de Basedow*.

Le métabolisme de base pratiqué le 20 décembre :
+ 120 %.

La réaction d'Aron pratiquée avec les urines de la malade sur un cobaye de 191 grammes, s'est montrée :
très fortement positive.

La malade fut traitée par la codothérapie qui ramena le M.B. à + 38 %.

Elle subit une thyroïdectomie au début de février 1935.

Après cette intervention :

Métabolisme de base : + 12 %.

Réaction d'Aron : *positive*.

OBSERVATION N° 6

Madame Paril..., 51 ans.

Est adressée par M. le D^r Harvier à la consultation d'Endocrinologie le 5 juillet 1934.

Cette malade était atteinte d'un goître basedowifié depuis sept ans. Elle en a été opérée le 19 juin 1934.

Alors qu'elle présentait un *métabolisme de base* à + 71 %.

Depuis l'intervention, les troubles dont la malade se plaignait se sont amendés notablement, mais ils n'ont pas disparu.

L'exophtalmie n'a pas regressé.

Le tremblement, l'anxiété, les sueurs profuses ont persisté.

Le métabolisme basal, pratiqué le 9 juillet : + 29 %.

La réaction d'Aron, pratiquée le 10 juillet avec 15 cc. de sérum du malade sur un cobaye de 190 grammes, s'est montrée *positive*.

La réaction des mélanophores s'est montrée *positive*.

OBSERVATION N° 7

Mademoiselle Prév..., 25 ans.

Nous est adressée le 5 juillet 1935 par le service social des Chemins de fer de l'Etat pour les troubles suivants qui ont débuté il y a un an et qui se sont accentués progressivement :

Dysménorrhée, puis aménorrhée.

Asthénie intense.

Nervosité extrême.

Amaigrissement : 7 kilos en un an.

Elle présente à l'examen :

un goître, médian, indolore, à tendance adénomateuse, de moyen volume, tendant à s'accroître.

Un léger éclat du regard.

Un tremblement intense de l'extrémité des doigts.

Pouls : 112.

Diagnostic : maladie de Basedow, car

Métabolisme de base du 9 juillet : + 50 %.

La réaction d'Aron, pratiquée avec 15 cc. de sérum de la malade injectés en trois jours à un cobaye de 168 gr., le 16 juillet, s'est montrée fortement positive.

OBSERVATION N° 8

Mademoiselle Cot..., 26 ans.

Vient consulter le 5 mai 1935 pour de la dysménorrhée.

En même temps, elle a maigri : 5 kilos en trois mois.

elle est devenue beaucoup plus nerveuse.

elle ne dort pas.

elle se plaint de palpitations fréquentes et pénibles.

L'examen nous révèle l'existence de la tétrade symptomatique de la maladie de Basedow.

Corps thyroïde augmenté de volume, en masse.

Regard brillant. Exophtalmie peu marquée.

Tremblement intense.

Pouls instable, tachycardique.

Le métabolisme basal : + 37 %, le 15 mai.

La réaction d'Aron, pratiquée avec 15 cc. de sérum de la malade injectés à un cobaye de 182 grammes, s'est montrée fortement positive.

OBSERVATION N° 9

Madame Gar...

Nous est adressée le 15 juin 1935 par un médecin, avec le diagnostic de *maladie de Basedow*.

Les troubles dont se plaint la malade ont débuté il y

a deux ans. Actuellement la malade présente à l'examen la tétrade symptomatique des basedowiens. Seule l'exophtalmie fait défaut et est remplacé par un simple éclat du regard.

Un métabolisme basal pratiqué en ville, trois mois auparavant, se serait montré égal à + 22 %.

Nous faisons pratiquer un *M.B.* qui se montre égal à + 29 %.

La réaction d'Aron, pratiquée avec les urines de la malade sur un cobaye de 163 grammes, s'est montrée *négative*.

OBSERVATION N° 10

Mademoiselle Den..., 13 ans.

Est amenée à la consultation d'Endocrinologie pour de la nervosité, des troubles du développement intellectuel.

La malade va à l'école depuis deux ans.

Elle est distraite, anxieuse, alternativement volontaire et atone.

Elle est loin de présenter le développement intellectuel de ses camarades du même âge.

Elle est incapable de réflexion et d'attention.

Elle dort mal, a toujours un sommeil agité et des sueurs abondantes.

Examen :

Se révèle peu de signes cliniques :

Léger éclat du regard.

Tachycardie instable.

Reflexes tendineux vifs.

On pratique un *métabolisme de base* qui se montre égal à + 21 %.

On pose le diagnostic *d'hyperthyroïdie simple*.

La réaction d'Aron s'est montrée *fortement positive*.

OBSERVATION N° 11

Fr... Jacques, 7 ans 1/2.

Est amené à la consultation pour *retard du développement intellectuel*.

L'examen permet de constater l'existence d'un *syndrome myxœdémateux typique*.

Infiltration diffuse de tous les téguments.

Corps thyroïde volumineux.

Caractère apathique.

Le métabolisme de base : — 20 %.

La réaction d'Aron : *positive*.

OBSERVATION N° 12

Madame Ge... Louise, 21 ans. (Obésité).

La malade vient consulter parce que depuis un an environ, elle a grossi de 30 kilos. Elle se plaint également de palpitations, d'essoufflement et d'une fatigue intense.

Elle présente depuis un an *une aménorrhée totale*.

L'examen physique ne révèle rien de spécial.

La malade mesure 1 m. 56 et pèse 106 kil. 700.

Le métabolisme de base, 10 juillet 1935, à — 6 %.

La réaction d'Aron, pratiquée avec le sérum de la malade sur un cobaye de 170 grammes, s'est montrée *négative*.

OBSERVATION N° 13

Madame Kr..., 41 ans.

Est hospitalisée dans le service et se présente comme une *insuffisante thyroïdienne typique*.

Le métabolisme de base : — 18 %.

La réaction d'Aron : *négative*.

OBSERVATION N° 14

Lem... Marcel, 12 ans.

Se présente à nous pour :

de l'infiltration des téguments,
du retard du développement intellectuel,
de l'apathie.

L'examen permet de poser le diagnostic de *myxœdème*,
diagnostic confirmé par le *métabolisme basal* à — 22 %.

La réaction d'Aron : *négative*.

OBSERVATION N° 15

M... Raymond, 17 ans.

Il a nettement l'aspect d'un infantile et se présente sous les apparences d'un enfant de 7 à 8 ans.

L'examen permet de poser chez lui le diagnostic d'*infantilisme hypophysaire* auquel s'associe manifestement de l'*insuffisance thyroïdienne*.

Le métabolisme de base : — 19 %.

La réaction d'Aron, pratiquée avec les urines du malade, s'est montrée *négative*.

CONCLUSIONS

De ce travail, il nous semble pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° L'hypophyse paraît bien constituer « le cerveau endocrinien dont on a parlé, et régler le fonctionnement des autres glandes à sécrétion interne de l'organisme, par l'intermédiaire des hormones secrétées par son lobe antérieur.

De ces hormones, quatre sont actuellement bien connues. Ce sont : l'hormone de croissance, la thyroïdostimuline et les deux gonado-stimulines.

2° Nous possédons des tests qui nous permettent d'apprécier, dans une certaine mesure, le fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Ce sont :

La réaction d'Aron,

La réaction des mélanophores,

L'examen du champ visuel.

3° Les synergies fonctionnelles de la pré-hypophyse et de la glande thyroïde sont généralement reconnues à l'heure actuelle.

4° Le fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse est perturbé au cours des affections en rapport

avec une altération ou une modification de la sécrétion thyroïdienne.

En ce qui concerne la maladie de Basedow, les uns (Drouet) pensent qu'elle s'accompagne d'hyperpituitarisme, les autres estiment qu'elle s'accompagne d'hypopituitarisme. Pour notre part, nous avons trouvé chez les basedowiens, plus de réactions d'Aron positives que de réactions d'Aron négatives (sur 10 cas de maladie de Basedow : 7 réactions positives contre 3 négatives).

5° Au cours des altérations de la sécrétion pré-hypophysaire (acromégalie, maladie de Cushing, etc.), la sécrétion thyroïdienne paraît le plus souvent troublée.

6° Le traitement de la maladie de Basedow par la radiothérapie pénétrante de l'hypophyse ne doit pas être envisagé pour l'instant, puisqu'il n'est pas démontré qu'à cette affection s'associe toujours un hyperpituitarisme. Il convient d'attendre les résultats de l'expérimentation que plusieurs auteurs ont entreprise, pour pouvoir juger de l'opportunité de cette thérapeutique.

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY

Vu : le Président de thèse,
LABBÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARON (Max). — L'hormone préhypophysaire excito-sécré-
trice de la thyroïde. Contribution à l'étude du
fonctionnement thyroïdien. *Revue française d'En-
docrinologie*, décembre 1930.
- ARON (Max), VAN CAULAERT, STHAL. — Recherches sur le
diagnostic des troubles fonctionnels du lobe anté-
rieur de l'hypophyse et sur certains déséquilibres
endocriniens auxquels ils participent. *Presse Mé-
dicale*, 31 décembre 1932.
- ARON (Max). — Sur la spécificité du principe excito-se-
créteur de la thyroïde renfermé dans les extraits
de préhypophyse. Compte rendu de la *Société de
Biologie*, CV, 974-976, janvier 1931.
- ARON (Max). — Diagnostic des états d'hyper et d'hypo-
activité de la pré-hypophyse. Spécificité du prin-
cipe excito-sécréteur de la thyroïde renfermé dans
les extraits de préhypophyse. *Société de Biologie
de Strasbourg* séance du 12 décembre 1932.
- ARON (Max) et KLEIN. — Sur la présence dans l'urine
humaine d'une substance douée de la même action
sur la thyroïde que l'extrait pré-hypophysaire et
sur l'interprétation de la réaction de diagnostic de
la grossesse. Compte rendu de la *Société de Bio-
logie*, CIII, 702.

ARON (Emile) et MERKLEN. — Hyperthyroïdie avec hyperfonctionnement de l'hypophyse antérieure. *Bulletins et mémoires de la Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 3 juillet 1933, 882-886.

BÉRARD (Léon). — A propos du traitement chirurgical de la maladie de Basedow. *Monde Médical*, 15 juillet 1931.

CHAUVET (Stephen). — L'infantilisme hypophysaire. Thèse, Paris, 1913.

COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophoro-dilatateur. Son application comme test de fonctionnement de l'hypophyse. *Revue française d'Endocrinologie*, juin 1933.

COLLIN et DROUET. — Le lobe antérieur de l'hypophyse et la réaction des mélanophores. *Société de Biologie de Nancy*, 14 juillet 1932.

DREYFUS (Gilbert). — L'hyperthyroïdisme et son traitement. Thèse. Paris, 1930.

DROUET et ETIENNE. — Traitement de la maladie de Basedow, en fonction de l'intervention de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie. Communication à *l'Académie de Médecine*, 10 juillet 1934.

GARNIER. — La glande thyroïde et ses relations avec les autres glandes. *Journal Médical français*, novembre 1931.

HOUSSAY, BIASOTTI, MAGDALENA. — Hypophyse et thyroïde. Action de l'extrait d'anté-hypophyse sur l'histologie de la thyroïde chez le chien. Compte rendu de la *Société de Biologie*, CX, 834.

HOUSSAY, BIASOTTI, MAZZOCCO. — Hypophyse et thyroïde. Action de l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse sur le poids de la thyroïde. *Compte rendu de la Société de Biologie*, CX, 832.

LABBÉ (Marcel). — Les traitements de la maladie de Basedow. *Monde Médical*, 15 février 1932.

LABBÉ (Marcel), VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER. — Recherches sur la pathogénie de l'exophtalmie basedowienne et son traitement. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 19 décembre 1933.

LAROCHE (Guy). — Les données nouvelles sur les hormones hypophyso-ovariennes. *Clinique et Laboratoire*, 20 janvier 1935.

LUCIEN, PARISOT, RICHARD. — L'hypophyse.

RIVOIRE (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie. Masson, 1935.

RIVOIRE (R.). — Corrélations hypophyso-endocriniennes. *Presse Médicale*, 19 septembre 1934.

ROGER, WIDAL, TEISSIER. — Traité de physiologie normale et pathologique. *Endocrinologie*, I. IV (Garnier et Huguenin).

ROUSSELOT. — Essais sur les relations de la thyroïde et de l'hypophyse. Thèse, Paris 1909.

SALMON. — L'hypophyse et la maladie de Basedow. *Revue de Médecine*, 10 mars 1905.

SCHOCKAERT (José). — A propos de l'action stimulante des extraits pré-hypophysaires sur la thyroïde. *Compte rendu de la Société de Biologie*, CV, 223.

SCHOCKAERT (José). — Hypertrophie et hyperplasie des thyroïdes, chez le jeune canard, à la suite de l'injection d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. *Revue française d'Endocrinologie*, juin 1932.

STÉVENIN (Henri). — L'importance relative des constatations morphologiques et des tests physiologiques en endocrinologie. *Clinique et Laboratoire*, 20 janvier 1936.

THAON. — L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies. Thèse, Paris 1905.

VIGUIER. — Contribution à l'étude des corrélations histologiques entre la thyroïde, les parathyroïdes et l'hypophyse. Thèse, Alger 1911.

ZIMMERN (A.). — Les problèmes de la radiothérapie endocrinienne. *Monde Médical*, 15 juillet 1933.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.
